Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN 0443-5117

ISSN electrónico 2448-5667

volumen 61 Suplemento 3 2023

Aportaciones originales

Características de los pacientes con esclerosis sistémica que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial
Luis Daniel Fajardo-Hermosillo *et al.*

Eficacia y seguridad de la atorvastatina en eventos cardiovasculares mayores: metaanálisis
Víctor Eder Villegas-Quintero *et al.*

Impacto de la diálisis peritoneal en la calidad de vida de adultos mayores
Josafat Francisco Martínez-Magaña *et al.*

Casos clínicos

Meningoencefalitis por Fusarium en puerperio tardío: reporte de caso
Armando Abraham de Pablos-Leall *et al.*

Comunicaciones breves

Curvas ROC: características generales y su uso en la práctica clínica
Ivonne Analí Roy-García *et al.*

Incluida en:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov http://www.imbiomed.com

http://revistamedica.imss.gob.mx

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

vol. 61 Suplemento 3 2023

DIRECTOR GENERAL

Zoé Alejandro Robledo Aburto

DIRECTORA DE PRESTACIONES MÉDICAS

Célida Duque Molina

UNIDAD DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

Rosana Pelayo Camacho

TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Laura Cecilia Bonifaz Alfonzo

DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Eduardo Ferat Osorio

EDITORES EMÉRITOS

Guillermo Fajardo Ortíz
Juan Manuel Sauceda García

EDITORA

Laura Cecilia Bonifaz Alfonzo

EDITORES ASOCIADOS

María del Rosario Niebla Fuentes
Niels Agustín Hansen Wacher Rodarte
Aidée Pérez Holguín
Victor Saúl Vital Reyes
Alejandro Moctezuma Paz

COLABORACIÓN ESPECIAL DEL CAIC

Dr. Rodolfo Rivas Ruiz
Dra. Ivonne Analí Roy García
Dra. Marcela Pérez Rodríguez

CONSEJEROS EMÉRITOS

Alberto Lifshitz Guinzberg

CONSEJO EDITORIAL

César Athié Gutiérrez
Secretaría de Salud
José Halabe Cherem
Academia Nacional de Medicina de México
Marco Antonio Martínez Ríos
Instituto Nacional de Cardiología
Guillermo J. Ruiz Argüelles
Academia Nacional de Medicina de México

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Australia
Paul Z. Zimmet
Colombia
Hugo Castaño Ahumada
Estados Unidos
Jaime Davison
Horacio Jinich Brook
Erlo Roth
Horacio Toledo Pereyra
España
Carlos Campillo Artero
Finlandia
Jaakko Tuomilehto
Inglaterra
Graham R. V. Hughes
Uruguay
Blanca Stéffano de Perdomo

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Octavio Amancio Chassin
Secretaría de Salud
Roberto Arenas Guzmán
Secretaría de Salud
Lilia Patricia Bustamante Montes
Universidad Autónoma del Estado de México
Alfonso Martín Cueto Manzano
Instituto Mexicano del Seguro Social
Adolfo Chávez Negrete
Academia Nacional de Medicina de México
Juan Carlos de la Fuente Zuno
Instituto Mexicano del Seguro Social
María del Carmen García Peña
Instituto Nacional de Geriatría
Gerardo Guinto Balanzar
Instituto Mexicano del Seguro Social
Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Instituto Mexicano del Seguro Social
Haiko Nellen Hummel
Colegio de Medicina Interna de México
Javier Santacruz Varela
Facultad de Medicina UNAM
Carlos Viesca Treviño
Academia Mexicana de Historia de la Medicina

CUIDADO DE LA EDICIÓN

Iván Álvarez Hernández
Omar G. Vivas Medrano

DISEÑO GRÁFICO

Mylene Araiza Márquez

DOCUMENTALISTA EDITORIAL

Omar Chávez Martínez

ASESORÍA BIBLIOGRÁFICA

Citlali Betsabe Rivera Contreras
Lissette Gómez Rivera
Rosa Isela Avila Malpica

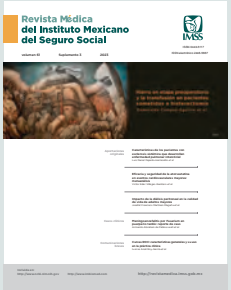
ASISTENCIA EDITORIAL

Adrián Muñoz Rosales

REVISTA MÉDICA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL es una publicación oficial de la Dirección de Prestaciones Médicas. Publicación bimestral editada por la Coordinación de Investigación en Salud. Oficinas Administrativas: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, 06725, Ciudad de México, México. La Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices MEDLINE, PubMed, Scopus, PERIÓDICA, Imbiomed, MEDIGRAPHIC, MedicLatina, EMBASE, Redalyc. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2017-053013465500-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 2000. Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1244. D.R.

ISSN-e 2448-5667
Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:356-509.
Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores
Teléfono (55) 5627 6900, extensión 21206
Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

En este número
In this issue



La imagen

En portada: *México*

Técnica: Mosaico y bajo relieve en mármol

Autor: Jorge González Camarena, 1950

Mural: Vinilita sobre aplanado en bastidor

Editorial
Editorial

S356
El camino del investigador clínico
The track of the clinical researcher
Rodolfo Rivas-Ruiz

Cartas al editor
Letters to the editor

S359
Comentario al artículo: "Laboratorios como predictores del tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con neumonía"
Comment on article: "Laboratories as predictors of length of hospital stay in patients with pneumonia"
Esmeralda Campos-Aguirre, Rodolfo Rivas-Ruiz, Gamaliel Benítez-Arvizu

S361
Clínico e investigador a la vez, ¿se puede?
Clinician and researcher at the time. Is it possible?
Jorge Moreno-Palacios, Eduardo Serrano-Brambila, Ricardo Berea-Baltierra

Aportaciones originales
Original contributions

S363
Características de los pacientes con esclerosis sistémica que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial
Characteristics of patients with systemic sclerosis who develop interstitial lung disease
Luis Daniel Fajardo-Hermosillo, Mario César Ocampo-Torres, Juan Rodríguez-Silverio

S372
Dependencia a diálisis posterior a COVID-19 grave y lesión renal aguda intrahospitalaria
Severe post-COVID-19 dialysis dependence and inpatient acute kidney injury
Pamela Soto-Santillán, Fabiola Pazos-Pérez, Juan Carlos Anda-Garay, Rogelio Silva-Rueda, Juan Castillo-Cruz, Ivonne Analí Roy-García, Rodolfo Rivas-Ruiz, Edwin Palma-Díaz, Juan Carlos H. Hernández-Rivera, Ramon Paniagua-Sierra

S380
Factores asociados para prediabetes en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana
Associated factors for prediabetes in patients with human immunodeficiency virus
Yeimmy Zuyenn Jiménez-Villalba, Eduardo Osiris Madrigal-Santillán, Baldomero José Gregorio González-Virla, Luis Angel Iniestra-Frías, Verónica Durán-Gómez

S387
Factores asociados a la dependencia a benzodiacepinas en pacientes con insomnio
Factors associated with benzodiazepines dependence in insomnia patients
Angélica Maravillas-Estrada, Ivonne Analí Roy-García, Rodolfo Rivas-Ruiz, Eduardo Vilchis-Chaparro

S395
Factores de riesgo asociados a deterioro cognitivo en adultos mayores: estudio transversal
Risk factors associated with cognitive impairment in aged: Cross-sectional study
Moises Moreno-Noguez, Juan Castillo-Cruz, Luis Rey García-Cortés, Haynna Raquel Gómez-Hernández

S407
Eficacia y seguridad de la atorvastatina en eventos cardiovasculares mayores: metaanálisis
Efficacy and safety of atorvastatin in major cardiovascular events: Meta-analysis
Víctor Eder Villegas-Quintero, Rodolfo Rivas-Ruíz, Alexis Alejandro García-Rivero, Pedro Rivera-Lara, Nelly Berenice González-Tovar, Gloria Angélica Ortiz-Pérez

S416
Índice de saturación y fracción inspirada de oxígeno en COVID-19
Saturation index and fraction of inspired oxygen as a predictor in COVID-19
Shareni Berenice Castro-Arellano, Laura Elizabeth Sandoval-Mosqueda, Francisco Javier Flores-Murrieta

S422
Variabilidad interobservador en el diagnóstico de obstrucción del tracto de salida vesical en mujeres
Interobserver agreement in the diagnosis of bladder outlet obstruction in women
Ana Silvia Vidal-Brandt, Patricia Castro-Núñez, Immer Noyola-Ávila, Uziel Rodríguez-Muñoz, Efraín Maldonado-Alcaraz, Jorge Moreno-Palacios

Clic
en los títulos

S429
Impacto de la diálisis peritoneal en la calidad de vida de adultos mayores
Peritoneal dialysis impact on quality of life in elderly
Josafat Francisco Martínez-Magaña, Marycarmen Godínez-Victoria, Abraham Edgar Gracia-Ramos, Ana Lilia García-Hernández

S437
Factores asociados a la letalidad en pacientes con síndrome medular central agudo postraumático
Risk factors associated with lethality on patients with central cord syndrome
Patricio Dabdoub-González, Edgar Abel Márquez-García, Juan Gerardo Reyes-García, Jorge Arturo Cabrera-Escamilla, David Fernando Servín-Carmona, Víctor Hugo Tejerina-Gorena, Cristóbal Herrera-Palacios, Elvia Janike Rodríguez-Córdoba

S445
Bloqueo caudal ecoguiado con ropivacaína en cirugías infraumbilicales en pacientes pediátricos
Ultrasound-guided caudal block with ropivacaine in infraumbilical surgeries in pediatric patients
Karla Itzel Gutiérrez-Riveroll, Juan José Dosta-Herrera, Héctor Jorge Mejía-Picazo, Karla Guadalupe Lozada-Rosete, Martha Aránzazu Pérez-Penilla

S453
Hierro en etapa preoperatoria y la transfusión en pacientes sometidas a histerectomía
Iron in pre-operative stage and transfusion in patients undergoing hysterectomy
Esmeralda Campos-Aguirre, Alicia Bravo-Acevedo, Gamaliel Benitez-Arvizu

S460
Efecto de la ganancia ponderal en el desarrollo de diabetes gestacional
Effect of weight gain on the development of gestational diabetes
María Guadalupe Suárez-Cruz, Rodolfo Rivas-Ruíz, Dulce Kristel Sarmiento-Galván, Paloma Gabriela Martínez-Valle, Eva Xóchitl Mondragón-Sandoval, Marco Antonio López-Farias, Juan Carlos Rivera-Mendoza, Eduardo Abasolo-Ramírez, Fairt Vladimir Carmona-Sierra

S468
Impacto del cuidado infantil en guarderías asociado con peso saludable en lactantes y preescolares
Impact of attend to day care associated with healthy weight in infants and preschoolers
Felipe Lua-Bernal, Blanca Sandra Ruíz-Betancourt, Rodolfo Rivas-Ruiz, Ruth Mery López-Mayorga

S477
Índice ROX para predecir falla con dispositivos de bajo flujo en COVID-19
ROX index to predict failure with low flow devices in COVID-19
Fanny Margarita Olivares-Melgoza, Sarai Garrido-Herrera, Luis Alejandro Sánchez-Hurtado

S484
Autoinmunidad y clasificación de Freiburg en pacientes con inmunodeficiencia común variable
Autoimmunity and Freiburg classification in common variable immunodeficiency
Diana Andrea Herrera-Sánchez, Nancy Valeria López-Moreno, Laura Berrón-Ruiz, Gustavo Jonny Ramos-Blas, Rocío Catana-Hernández, Patricia María O'Farrill-Romanillos

Casos clínicos
Clinical cases

S492
Meningoencefalitis por *Fusarium* en puerperio tardío: reporte de caso
Fusarium meningoencephalitis in the late puerperium: A case report
Armando Abraham de Pablos-Leal, Viridiana Morales-Guzmán, Gerardo Daniel Loza-Magallanes, María Teresa Berumen-Murra, Ricardo Emmanuel Martínez-Ramírez, Perla Marisol Jiménez-Colunga, Dinael Beltrán-Santiago

Comunicaciones breves
Briefs communications

S497
Curvas ROC: características generales y su uso en la práctica clínica
ROC curves: general characteristics and their usefulness in clinical practice
Ivonne Analí Roy-García, Carlos Paredes-Manjarrez, Jorge Moreno-Palacios, Rodolfo Rivas-Ruiz, Andrey Arturo Flores-Pulido

Artículos de opinión
Opinion articles

S503
Expresión numérica del curso clínico de la enfermedad. Manejo de datos
Numerical expression of the clinical course of the disease. Data management
Juan Osvaldo Talavera, Ivonne Roy-García, Sofía Teresa Díaz-Torres, Lino Palacios-Cruz, Alejandro Noguez-Ramos, Marcela Pérez-Rodríguez, Miguel Ángel Martínez, Jessica E. Silva-Guzmán, Rodolfo Rivas-Ruiz

Editorial
Vol. 61
Supl. 3

El camino del investigador clínico

The track of the clinical researcher

Sabe más del camino la tortuga que la liebre.
William Blake.

Rodolfo Rivas-Ruiz[1a]

Resumen

En este número los estudiantes de la Maestría en Ciencias de la Salud, los cuales, en general, son médicos y publican sus trabajos con el formato del diseño arquitectónico.
El diseño arquitectónico permite mostrar de forma esquemática, el objetivo, estado basal, maniobra y desenlace de sus investigaciones.
En este número de la *Revista Médica del IMSS* se usa por primera vez de forma explícita el diseño arquitectónico en una publicación científica.
Esta innovación se logró gracias a la colaboración de los editores y estudiantes de la Maestría de Ciencias de la Salud.

Abstract

In this issue, the students of the *Maestría en Ciencias de la Salud* Program, who are generally doctors, publish their work in the format of architectural design.
The architectural design, allows to demonstrate in a schematic way, the objective, basal state, maneuver and outcome of their investigations.
In this issue of the *Revista Médica del IMSS*, architectural design is used explicitly for the first time in a scientific publication.
This innovation was achieved thanks to the collaboration of the editors and students of the *Maestría en Ciencias de la Salud* Program.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-5967-7222[a]

Palabras clave
Recursos para la Investigación
Comunicación y Divulgación Científica
Políticas Editoriales

Keywords
Resources for Research
Scientific Communication and Diffusion
Editorial Policies

En este suplemento de la *Revista Médica del IMSS* se nos permitió participar publicando los trabajos realizados por los alumnos de la Maestría en Ciencias de la Salud. Este programa es una colaboración iniciada en el 2011 entre el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el Instituto Politécnico Nacional.

Esta alianza promueve la investigación clínica, es decir aquella que se realiza en áreas de atención clínica, con el objetivo de mejorar la calidad de atención o la salud de los pacientes. Por lo tanto, en esta maestría las preguntas surgen de la práctica clínica diaria y es donde, desde mi punto de vista, existe la máxima aplicabilidad del conocimiento científico de forma inmediata.

El camino del investigador clínico inicia en la necesidad de responder una pregunta que surge al lado de la cama y parece terminar resolviendo un problema del paciente, pero en la realidad provoca más interrogantes.

Esta es quizá la condena del investigador clínico, el mito de Sísifo que queda condenado a llevar una pesada piedra en sus hombros hasta la cima de la montaña y al llegar a la cima la piedra se desploma, condenando al gigante a una

Comunicación con:
Rodolfo Rivas Ruiz
rivasrodolfo@gmail.com
55 5418 8712

Cómo citar este artículo: Rivas-Ruiz R. El camino del investigador clínico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S356-8. doi: 10.5281/zenodo.8319733

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

labor que parece no tener fin. Lo interesante resulta en que el héroe disfruta este viaje infinito, entendiendo que es en el camino y no en la meta donde se aprende de la vida.

Así, los investigadores clínicos del Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica (CAIC) son los *nuevos Sísifos*. Inician con una pregunta clínica, con la necesidad de responderla y al responderla les surgen muchas más. Si bien parecería una condena terrible, este camino le permite al clínico afinar sus destrezas para mejorar su juicio clínico y con ello entender y atender mejor a sus pacientes.

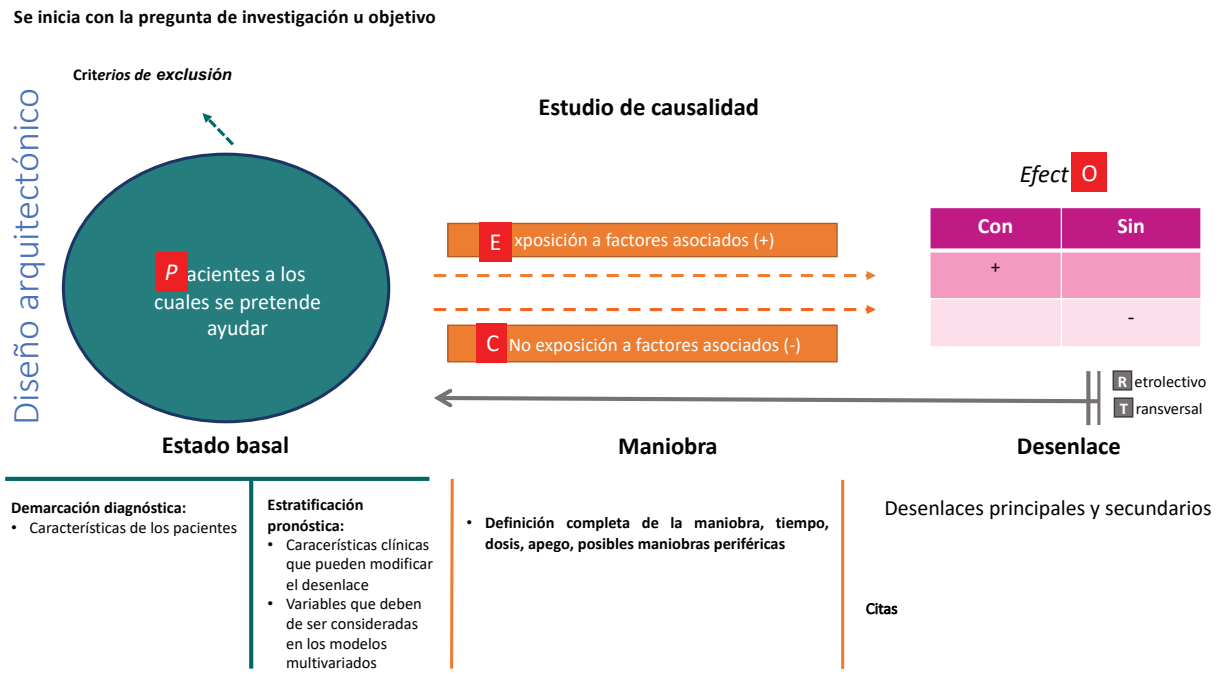
En el CAIC se enseña el modelo clínico llamado *arquitectura de la investigación clínica* propuesto por Feinstein en la universidad de Yale, y defendido por nuestro equipo[1] (figura 1). En este modelo se toman en cuenta las características de los pacientes (demarcación diagnóstica), los factores pronósticos (demarcación pronóstica), la maniobra y el desenlace.[2] Teniendo como base en todo momento un alto sentido ético, sabiendo que solo la ciencia bien hecha es ética.[3] Haciendo así una visión holística basada en la complejidad de las enfermedades y de los individuos, pero distinta al modelo inductivo-deductivo o hipotético deductivo. En el presente fascículo se homologó este esquema para mostrarlo como figura en cada uno de los artículos que componen este número especial.

Los profesionales de la salud que cursan nuestra maestría y realizan sus protocolos usando este novedoso método se enfrentan a múltiples dificultades: la primera radica en la realización del protocolo, ya que actualmente existen muchos métodos científicos (siendo el hipotético-deductivo de Karl Popper el más popular)[4] nuestros alumnos pueden verse cuestionados. Es por ello que nuestros estudiantes, los defensores de la visión clínica de la investigación, se ven en la necesidad de adaptarse a los requerimientos de los comités de investigación que manejan otros enfoques metodológicos. Lamentablemente, algunos de los alumnos verán obstruido su camino en este paso, al defender el diseño arquitectónico.

Una vez que se somete y aprueba el protocolo por los comités de investigación se lleva a cabo la ejecución, recolección y procesamiento de los datos en los distintos hospitales de nuestro Instituto. Nuestros estudiantes llevan a cabo esta labor al mismo tiempo que hacen sus labores asistenciales, lo cual contribuye a la mejoría en la calidad de la atención al aplicar el método científico a sus decisiones, perfeccionando así su juicio clínico. Este juicio clínico afinado servirá, irremediablemente, tanto para la ejecución de su protocolo como para la toma de decisiones frente al paciente.

El camino continúa con el análisis de los datos de forma rigurosa y tomando en cuenta cada uno de los apartados del diseño arquitectónico,[1] los cuales son analizados con poderosas herramientas matemáticas que permiten ponderar las distintas variables para sustentar la tesis.

La tesis requiere tiempo, además de un trastorno obsesivo-compulsivo para lograr terminar tan demandante y controversial documento en tiempo y forma solicitada por la universidad.



Sin embargo, la tesis pierde valor y utilidad si no es publicada. Se requiere la publicación del documento en una revista científica para considerarse conocimiento científico. Esta publicación es el resultado de un escrutinio editorial, de la evaluación por pares de forma cegada e imparcial, correcciones, verificación de citaciones y un gran etcétera, que culmina en una publicación científica. La publicación permite que este conocimiento tan codiciado llegue a los colegas, para que lo puedan leer, criticar y, en el mejor de los casos, aplicar. Sin duda, ayudar a los pacientes es, a fin de cuentas, la meta de hacer investigación.

Lamentablemente, este proceso natural de la tesis a la publicación en una publicación científica resulta en un "*valle de la muerte*" donde se pierde el 90% de las tesis y, por lo tanto, del trabajo de investigación clínica.

Dentro de las razones para perecer en este valle donde muere gran parte de las tesis de investigación están las siguientes:

La falsa idea de la publicación en el extranjero. Existe un prejuicio sobre publicar en revistas sin factor de impacto o en las nacionales, quizá con base en la creencia errónea de que una revista con factor de impacto o internacional es mejor que las nacionales. Sin entender que lo valioso de un trabajo es el método y la solidez del hallazgo, es decir la publicación *per-se*. Sobre todo, porque en esta era de internet es igual de visible publicar en cualquier revista, siempre y cuando este indexada en *PubMed* y sea de acceso abierto (*Open access*) como la Revista Médica del IMSS. Esto hace frente a los grande monopolios y posibles sesgos de publicación, entendiendo que lo importante es el artículo y no la revista, es decir no se debe juzgar el libro por su portada.[5]

El engaño de las revistas predadoras, que bajo el disfraz de revista científica, prometen velocidad en la publicación a cambio de no pocas cantidades de dinero. Estas revistas, en general, no son admitidas en las bases de datos reconocidas por el gremio científico como *PubMed* o *Embase*, perdiendo no solo el dinero, sino la oportunidad de ser evaluada, avalada por pares y ser difundida en los medios más usados por los colegas.

Lineamientos tradicionales. Otra dificultad de las revistas académicas es que muchas de ellas siguen los lineamientos de *EQUATOR guidelines* y no admiten el esquema del diseño arquitectónico que usamos en la investigación clínica.

Por estas razones es que la oportunidad de hacer este número especial de la Revista Médica del IMSS es un paso adelante hacia la consolidación de la investigación clínica y de sus métodos únicos en el Instituto. Ya que contribuirá a mejorar la atención, pues la difusión de los trabajos de los colegas médicos que realizan investigación clínica en una revista que ofrece la crítica y aval de pares de forma independiente, difunde la información en formato de *Open Access* en la mejor base de datos internacional de conocimiento médico científico (*PubMed)* y sin costo para los investigadores es, sin duda, una forma de ayudar a mejorar la calidad de la atención de los derechohabientes.

Por todo lo anterior queremos agradecer a los editores, revisores y, en general, a todo el equipo de la Revista Médica del IMSS por apoyar a nuestros alumnos a cumplir sus objetivos.

Muchas gracias a los que creen en la investigación clínica como una herramienta para servir mejor a nuestros pacientes.

Referencias

1. Talavera JO, Roy-García IA, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Rivas-Ruíz R. De vuelta a la clínica. Métodos II. Arquitectura de la investigación clínica. Interacción sujeto, maniobras y enfermedad a través del tiempo. Gac Med Mex. 2020;156(5):438-446. doi: 10.24875/GMM.20000159
2. Talavera JO, Wacher-Rodarte NH, Rivas-Ruiz R. Investigación clínica III. Estudios de Causalidad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(3):289-294.
3. Perez-Rodriguez M, Berea-Baltierra R, Roy-García IA, Palacios-Cruz L, Rivas-Ruiz R. Lista para Aspectos Éticos de Investigaciones en Humanos. Rev Alerg Mex. 2019;66(4): 474-482.
4. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, del Rey Calero J. Popper y el problema de la inducción en epidemiología Rev Esp Salud Publica. 2000;74(4):327-39.
5. Rivas-Ruiz R, Castañeda-Hernández MA. La odisea de la transformación para compartir el conocimiento en el mundo digital. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2018;26(2):62-64.

Comentario al artículo: "Laboratorios como predictores del tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con neumonía"

Comment on article: "Laboratories as predictors of length of hospital stay in patients with pneumonia"

Esmeralda Campos-Aguirre[1a*], Rodolfo Rivas-Ruiz[2b], Gamaliel Benítez-Arvizu[1c]

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Banco de Sangre, Servicio de Patología Clínica. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica. Ciudad de México, México
*Estudiante de la Maestría en Ciencias de la Salud de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional

ORCID: 0000-0002-9013-4701[a], 0000-0002-5967-7222[b], 0000-0001-6065-7176[c]

Comunicación con: Esmeralda Campos Aguirre
Teléfono: 55 5627 6900, extensión 21723
Correo electrónico: esmeralda.campos@imss.gob.mx

Los estudios de laboratorio son una herramienta útil tanto para el diagnóstico como para el pronóstico de las patologías, sobre todo en el área de urgencias. En el artículo se busca establecer una asociación entre los estudios de laboratorio y la estancia intrahospitalaria en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Se realizan algunas sugerencias a fin de mejorar la revisión estructurada del artículo.

Palabras clave: Neumonía; Técnicas de Laboratorio Clínico; Tiempo de Internación, Factores de Riesgo, Pronóstico

Laboratory studies are a useful tool for both diagnosis and prognosis of pathologies, especially in the emergency room. In the article they seek to establish an association between laboratory studies and hospital stay in patients with community-acquired pneumonia. Some suggestions are made to improve the structured review of the article.

Keywords: Pneumonia, Clinical Laboratory Techniques, Length of Stay, Risk Factors, Prognosis

Estimado autor, hemos leído su artículo titulado "*Laboratorios como predictores del tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con neumonía*" que tiene como objetivo analizar la asociación de los laboratorios con el tiempo de estancia intrahospitalaria (TEIH) en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC).[1] Nos parece un estudio relevante, sin embargo, le compartimos algunas sugerencias que pueden ayudar a entender mejor el artículo:

Consideramos importante plantear el diseño arquitectónico del estudio con la finalidad de ofrecer un apoyo a los lectores para la revisión estructurada de su artículo. En la figura 1 proponemos un diseño inspirado en su introducción y objetivo. Este diseño podría ayudar al lector a tener mayor claridad de la estratificación pronóstica y de los grupos de estudio, así como de los resultados esperados. Teniendo claro el diseño se brinda una herramienta para deducir el análisis estadístico a emplear:[2] en primer lugar, la presentación de las características basales en comparación con el grupo de pacientes que presentó alteraciones en los estudios de laboratorio frente a aquellos que no lo presentaron, a fin de verificar que su muestra sea homogénea, no solo en edad y sexo como nos mostraron, sino en todas las características de su estado basal (verde).

En segundo lugar, realizar un análisis bivariado para contrastar las variables que podrían influir en el desenlace para identificar aquellas que si están asociadas. Se pueden incluir otro tipo de estudios de laboratorio como proteína C reactiva y procalcitonina, que han sido asociadas como pronóstico para NAC.[3] Y, finalmente, se pueden presentar los resultados de un modelo de regresión logística para buscar analizar cuánto de las variables de la estratificación pronóstica y la maniobra (estudios de laboratorio) en su conjunto influyen en el desenlace, en este caso la estancia intrahospitalaria prolongada; este tipo de análisis le ayudaría a darle mayor sustento a la conclusión mostrada.[4]

También es importante que al realizar la presentación de resultados se verifiquen las cantidades para que exista congruencia entre los cuadros y la descripción de resultados.

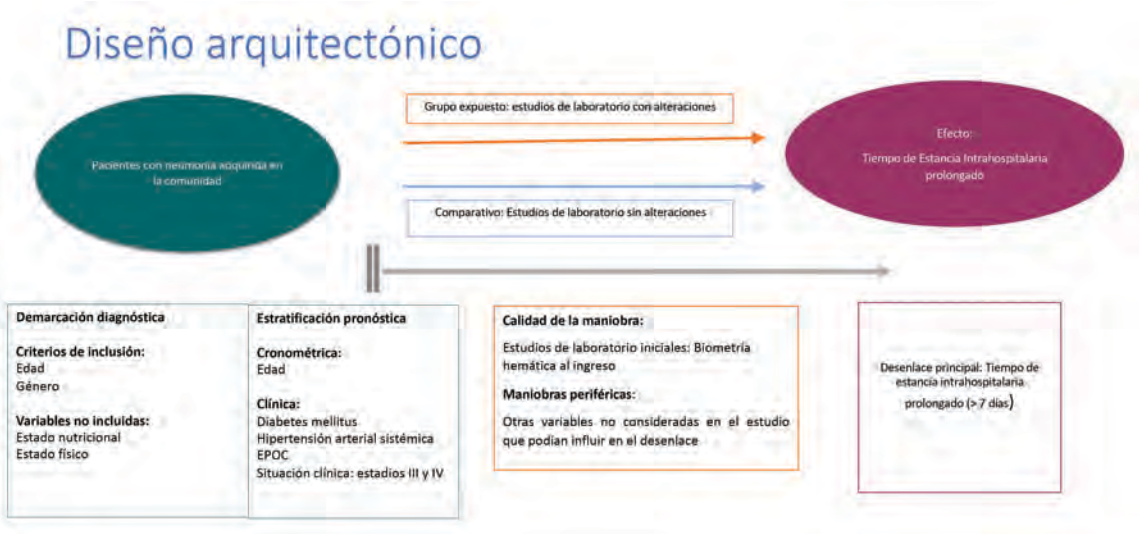
Finalmente, quisiéramos comentar que los estudios como el que ustedes realizaron son relevantes para identificar qué tipo de pruebas de laboratorio sí son útiles de manera inicial y cuáles no, a fin de ayudar a disminuir la cantidad de estudios de laboratorio innecesarios que pueden, muchas veces, sólo confundir el manejo del paciente.

Referencias

1. Rivera-Saldivar G, Zamudio-Osorio H, Vega-Castro S. Laboratorios como predictores del tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con neumonía. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):82-7.
2. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. Revisión estructurada de un artículo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(Supl):S54-S57.
3. Zhydkov A, Christ-Crain M, Thomann R, Hoess C, Henzen C, Zimmerli W, et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2015;53(4):559-566. Disponible en: https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0456
4. Berea-Baltierra R, Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, et al. Del juicio clínico a la regresión logística múltiple. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(2):192-7. Estimados autores:

Licencia CC 4.0 Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Figura 2 Diseño arquitectónico de la cohorte de pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad



Cómo citar este artículo: Campos-Aguirre E, Rivas-Ruiz R, Benítez-Arvizu G. Comentario al artículo: "Laboratorios como predictores del tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con neumonía". Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S359-60. doi: 10.5281/zenodo.8319XXX

Clínico e investigador a la vez, ¿se puede?

Clinician and researcher at the time. Is it possible?

Jorge Moreno-Palacios[1a], Eduardo Serrano-Brambila[2b], Ricardo Berea-Baltierra[3c]

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Urología. Ciudad de México, México
[2]Hospital Ángeles Metropolitano, Servicio de Urología. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Comité de Ética en Investigación. Ciudad de México, México

ORCID: 0000 0001-9994-4922[a], 0000- 0002-0708-9525[b], 0000- 0001-7322-859X[c]

Comunicación con: Jorge Moreno Palacios
Teléfono: 55 5627 6900, extensión 21516
Correo electrónico: jorgemorenomd@gmail.com

La investigación en la práctica clínica surge como una necesidad constante de mejora, a fin de dar una atención de mayor calidad a los pacientes, formar recursos humanos más preparados y hacer una reflexión diaria ante la cantidad de información científica que recibimos todos los días. Queremos hacer una reflexión de cómo el Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica (CAIC) desde nuestra actividad asistencial cambió nuestra práctica.

Palabras clave: Investigación, Competencia Clínica, Pacientes

Research in clinical practice arises as a constant need for improvement to provide better care to patients, train better human resources and make a daily reflection on the amount of scientific information we receive every day. We want to reflect on how the *Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica (*CAIC) from our healthcare activity changed our practice.

Keywords: Research, Clinical Competence, Patients

La práctica médica incluye todas las acciones y estrategias que sigue el personal de atención a la salud de manera cotidiana, con el fin de establecer las mejores alternativas de atención para enfrentar distintas patologías. En esta práctica, en ocasiones, nos encontramos ante situaciones clínicas que no podemos resolver con la información actual, por lo que tenemos que generar el conocimiento que nos dé respuestas adecuadas; esto implica todo un reto, ya que podría parecer mas fácil seguir con la corriente o ignorar el vacío de información que hacer frente a la necesidad de realizar un esfuerzo extra para generar conocimiento y atender los múltiples problemas que conlleva realizar investigación en un sistema de salud enfocado principalmente a la labor asistencial. Lo primero que se requeriría es la motivación de generar un cuestionamiento, en nuestra profesión esto es algo que se debería dar de modo natural; mientras se realiza la historia clínica, el diagnóstico, la recomendación de un tratamiento y se establece un pronóstico nos enfrentaremos a la pregunta: *¿Estoy seguro de que funcionará lo que indico o recomiendo?.*

Estar en un centro de asistencia médica implica una gran responsabilidad con los pacientes y la sociedad, así como para mejorar la atención en la práctica clínica. Para generar un adecuado conocimiento científico es necesario llevar a cabo una capacitación en investigación y esto es lo que encontramos en el CAIC, donde se sigue principalmente el modelo arquitectónico propuesto por Feinstein,[1] el cual resulta muy natural para los que nos dedicamos día a día a la atención de los pacientes, ya que permite describir minuciosamente los componentes genéricos que participan en la historia natural de la enfermedad. Este modelo es un instrumento que permite una reflexión estructurada que da orden y contenido a los tres procesos atención: *enseñanza, aprendizaje* e *investigación*; además, permite la evaluación continua de estos procesos, lo que ayuda a establecer una atención médica de calidad.[2]

Una adecuada capacitación en investigación permite una lectura crítica de la literatura médica que se genera de modo constante a nivel mundial, de esta forma podremos hacer nuestro propio análisis y no depender de la interpretación de otros, identificar errores y dar un peso específico a la información recibida.

El entrenamiento recibido nos ha permitido diseñar y ejecutar protocolos de investigación con adecuados controles de calidad, apegados a los lineamientos éticos, lo cual se ha reflejado en el acceso a revistas con alto factor de impacto, mejorar la calidad de las tesis requeridas en la formación de médicos residentes, pertenecer a los comités científicos y éticos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), acceder a los programas de calidad del CONACYT y poder acceder al Sistema Nacional de Investigadores.

El profesional que se dedica a la atención médica, a realizar investigación clínica y que concreta el proceso con la publicación en revistas accesibles, se convierte en autoridad y en modelo a seguir para sus colegas. Quien logra resolver las necesidades de la práctica médica a través de la investigación clínica desarrolla buenos hábitos de atención y facilita que esta actitud se reproduzca entre el personal de salud con el que trabaja, además, se establece como un agente de cambio en su lugar de trabajo y en la sociedad. Estimular las actividades académicas y de investigación en sesiones de discusión entre los médicos adscritos y los residentes es una necesidad imperiosa que implica varios retos en una institución como el IMSS: organización del tiempo asignado a la atención clínica y a educación, habilitación de espacios físicos con equipo informático (para poder consultar en tiempo real la literatura médica disponible) y acceso a sistemas de comunicación interactiva que permitan la interacción entre médicos de distintos centros de atención. La creación de un ambiente propicio para que el personal médico haga investigación clínica es una oportunidad que tienen

Licencia CC 4.0 Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

los administradores y responsables de los sistemas de salud para que se facilite la generación de conocimiento médico, lo que indudablemente se reflejará en una mejora en la calidad de la atención que reciben los usuarios o derechohabientes.

Referencias

1. Feinstein AR. Clinical epidemiology. The architecture of clinical research. Philadelphia: WB Sanders; 1985.
2. Talavera O. Diseños de investigación. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(Supl 1):S10-S15.

Cómo citar este artículo: Moreno-Palacios J, Serrano-Brambila E, Berea-Baltierra R. Clínico e investigador a la vez, ¿se puede? Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S361-2. doi: 110.5281/zenodo.8319763

Al índice

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Características de los pacientes con esclerosis sistémica que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial

Characteristics of patients with systemic sclerosis who develop interstitial lung disease

Luis Daniel Fajardo-Hermosillo[1a*], Mario César Ocampo-Torres[2b], Juan Rodríguez-Silverio[3c]

Resumen

Introducción: la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) está relacionada a una mayor mortalidad en esclerosis sistémica (ES). Los factores asociados a su presentación han mostrado variabilidad en diferentes poblaciones. Pocos estudios se han realizado en mestizos mexicanos.
Objetivo: analizar los factores clínicos y paraclínicos asociados a EPI en pacientes con ES.
Material y métodos: estudio retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron pacientes > 18 años con diagnóstico de ES, según criterios EULAR/ACR 2013 y EPI por capacidad vital forzada (CVF) < 70% y > 5% de área pulmonar efectada en tomografía. La fuerza de asociación de los factores para EPI se midió por razón de momios (RM) con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Las variables significativas se analizaron por regresión logística múltiple con ajuste.
Resultados: de los 80 pacientes con ES, 38 (47.5%) tenían EPI. Factores de riesgo como tabaquismo, mayor índice de actividad, menor CVF, anticuerpos antitopoisomerasa I y factores protectores como variedad limitada de ES, patrón capilaroscópico temprano y anticuerpos anticentrómero estuvieron asociados a EPI. En el análisis multivariado un mayor índice de actividad con RM 4.17, (IC95%: 2.01-8.65) persistió como un factor de riesgo; en cambio, los anticuerpos anticentrómero con RM 0.17, (IC95%: 0.03-0.85) persistieron como un factor protector asociado a EPI.
Conclusiones: un mayor índice de actividad y la presencia anticuerpos anticentrómero persistieron como factores asociados a la presencia de EPI en ES.

Abstract

Background: Systemic sclerosis associated-interstitial lung disease (SSc-ILD) show a high mortality. The factors associated SSc-ILD have shown variability in different populations. There are few studies in Mexican mestizos.
Objective: To analyze the epidemiological, clinical and paraclinical factors associated with SSc-ILD.
Material and methods: Cross-sectional study, where patients > 18 years of age with a diagnosis of SSc according to EULAR/ACR 2013 criteria and diagnosis of ILD by forced vital capacity (FVC) < 70% and > 5% of affected lung area on tomography were included. The strength of association of the factors for ILD was measured by odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). The significant variables were analyzed by multiple logistic regression with adjustment.
Results: Of the 80 patients with SSc, 38 (47.5%) had ILD. Risk factors such as smoking, higher activity index, lower FVC, anti-topoisomerase I antibodies, and protective factors such as a limited SSc, early capillaroscopic pattern, and anti-centromere antibodies (ACA) were associated with ILD. In the multivariate analysis, a higher activity index with OR 4.17, (95% CI 2.01-8.65) persisted as a risk factor, while ACA with OR 0.17, (95% CI 0.03-0.85) persisted as a protective factor associated with SSc-ILD.
Conclusions: A higher index of activity and ACA persisted as factors associated with SSc-ILD.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades, Servicio de Reumatología. Guadalajara, Jalisco, México.
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Reumatología. Ciudad de México, México.
[3]Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina. Ciudad de México, México
*Estudiante de la Maestría en Ciencias de la Salud de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional

ORCID: 0000-0002-8901-8383[a], 0000-0002-5414-0346[b], 0000-0002-8998-1196[c]

Palabras clave
Esclerodermia Sistémica
Enfermedades Pulmonares Intersticiales
Factores de Riesgo
Estudios Transversales
Anticuerpos Anticentrómero

Keywords
Scleroderma, Systemic
Lung Diseases, Interstitial
Risk Factors
Cross-Sectional Studies
Anticentromere Antibodies

Fecha de recibido: 22/12/2022

Fecha de aceptado: 07/01/2023

Comunicación con:
Luis Daniel Fajardo Hermosillo
ldaniel_fajardo@yahoo.com.mx
33 1235 1514

Cómo citar este artículo: Fajardo-Hermosillo LD, Ocampo-Torres MC, Rodríguez-Silverio J. Características de los pacientes con esclerosis sistémica que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S363-71. doi: 10.5281/zenodo.8319XXX

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es un trastorno poco común caracterizado por fibrosis con engrosamiento cutáneo, vasculopatía asociada al fenómeno de Raynaud; además de autoinmunidad con la presencia de auto-anticuerpos.[1] Esta entidad presenta gran variabilidad clínica por sexo, situación geográfica y grupo étnico.[2] Se clasifica en tres variedades: siendo la más frecuente la variedad limitada, con menor severidad y asociada a hipertensión arterial pulmonar (HAP); la variedad difusa, relacionada a mayor severidad y a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), y, en menos del 2%, la variedad *sine esclerodermia*, ligada a HAP, EPI y fenómeno de Raynaud, pero sin engrosamiento cutáneo.[1,2]

La EPI provoca gran deterioro de la función respiratoria hasta la dependencia de oxígeno, así como incremento de la mortalidad en más del 40% de los pacientes con ES dentro de los primeros 5 años de su diagnóstico.[1,3] Su prevalencia varía de acuerdo al método usado para su diagnóstico, se ha reportado desde el 30% por hallazgos clínicos hasta el 90% en estudios de autopsias, y está más relacionada a la variedad difusa de la ES.[3,4] El tipo de EPI más común es la neumonía intersticial no específica (NINE) de características inflamatorias, la cual se asocia a buena respuesta de inmunosupresores y a un mejor pronóstico. En cambio la neumonía intersticial usual (NIU), menos frecuente, con características fibróticas presenta pobre respuesta a inmunosupresores, pero responde a antifibróticos y tiene un pronóstico incierto.[5,6,7] La tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) ha reemplazado a la biopsia pulmonar para el diagnóstico de EPI y permite valorar el porcentaje del área pulmonar afectada, así como diferenciar entre NINE y NIU, además tiene una alta correlación con la capacidad vital forzada (CVF) usada para evaluar la progresión del deterioro funcional respiratorio.[3,4] El tratamiento de la EPI en ES se basa en el algoritmo de Goh, el cual divide la afección pulmonar en *limitada* o *extensa* según la CVF y el área afectada del parénquima pulmonar en TACAR.[6]

Diversos factores epidemiológicos, clínicos y paraclínicos se han asociado a la presencia de EPI en pacientes con ES en grupos étnicos de Asia central, Europa, África y América del Norte.[8,9,10] Los factores epidemiológicos (como el sexo masculino) y ambientales (como el sílice y el tolueno) se han encontrado con mayor asociación a EPI.[8,9,10] El grupo étnico afroamericano se ha relacionado con mayor mortalidad en EPI.[9] Factores clínicos como: mayor edad de presentación, variedad difusa de ES, mayor duración de la enfermedad, úlceras digitales, HAP y patrón activo en capilaroscopia se han encontrado con asociación a riesgo para el desarrollo de EPI.[11,12,13] Anticuerpos como los antitopoisomerasa I se han asociado a mayor deterioro de la función pulmonar a lo largo de 10 años.[12] Por otra parte, se han documentado factores protectores para el desarrollo de EPI como la presencia de la variedad limitada de ES y los anticuerpos anticentrómero.[14]

Ante la gran variabilidad en la presentación clínica de EPI en ES por sexo, grupo étnico y distribución geográfica, es necesaria la realización de estudios en distintos grupos poblaciones. Pocos estudios se han realizado en mestizos mexicanos que describan su prevalencia y paraclínicos asociados a su presentación.[15,16] El presente estudio se realiza con el objetivo de identificar factores de riesgo epidemiológicos, clínicos y paraclínicos asociados al desarrollo de EPI en pacientes mestizos mexicanos con ES.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo de casos y controles en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante el período de octubre del 2021 a noviembre del 2022. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación local, con el número R-2022-1301-084, siendo una investigación sin riesgo, basada en la información obtenida del expediente clínico.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que contaban con historia clínica, examen físico, resultados de laboratorio, espirometría y estudios de imagen en su expediente clínico desde 2014 hasta el 2022 con diagnóstico de ES según criterios EULAR/ACR 2013 y variedades de ES limitada, difusa y sine esclerodermia. La EPI fue diagnosticada por alguna de las manifestaciones clínicas como: tos persistente, disnea, crépitos basales a la exploración física o hipoxemia con < 89% saturación; así como por un patrón restrictivo en la espirometría y una disminución del 70% del predicho en la CVF realizada por un neumólogo; o por TACAR pulmonar valorada por un radiólogo con más del 5% del área afectada por infiltrado inflamatorio intersticial en vidrio deslustrado o datos de fibrosis, como engrosamiento septal interlobular, reticulación, bronquiectasias, bronquiolectasias o panalización.[4]

La EPI se clasificó en dos subtipos: NINE, consistente en infiltrado intersticial en vidrio deslustrado de predominio en bases, con un gradiente ápico-basal, con leve reticulación y que respetaba el espacio subpleural. NIU, con predominio de patrón reticular, bronquiectasias de tracción y panalización con fibrosis sin infiltrados en vidrio deslustrado.[4]

La extensión de la EPI se estratificó según Goh en *limitada*, con afección < 20% del parénquima pulmonar en TACAR y CVF > 70% del predicho, y *extensa*, con afección

> 20% del parénquima pulmonar en TACAR y CVF < 70% del predicho.[6]

Se consideraron como casos a los pacientes con diagnóstico de ES con EPI, y como controles a los pacientes con diagnóstico de ES sin EPI. Se excluyeron los pacientes que no contaban con exámenes paraclínicos en su expediente, con escleroderma localizada y con otra patología pulmonar que afectara las pruebas espirométricas, como neumopatía obstructiva crónica y asma bronquial.

Se consideró la presencia o ausencia de la EPI como la variable dependiente. Las variables independientes fueron: edad en años, sexo, presencia o ausencia de tabaquismo, duración de la ES en meses, variedad de ES como limitada, difusa y sine esclerodermia, índice de actividad EUSTAR (*European scleroderma Trial and Research*) graduado en diez puntos y validado para ES, el cual incluye grado de engrosamiento cutáneo, úlceras digitales, frotes tendinosos, proteína c reactiva y limitación de la función respiratoria, considerando como actividad con un puntaje mayor de > 2.5 puntos,[17,18] así como capilaroscopia del pliegue ungueal valorando patrón temprano, activo o tardío según Cutolo,[19] HAP, tipo y extensión de EPI por TACAR, CVF en porcentaje del predicho, anticuerpos específicos como antitopoisomerasa I (anti-Scl70), anticentrómero y anticitoplasma de neutrófilo patrón perinuclear (p-ANCA) (figura 1).

Análisis estadístico

Se calculó el tamaño de la muestra usando la fórmula de la diferencia de dos proporciones para la variable anticuerpos anticentrómero asociada a EPI del estudio de Ashmore *et al.*[14] Se usó el programa de OpenEpi 3 mediante la fórmula de estudios de casos y controles con un alfa de 95%, un beta de 80%, razón controles por caso de 1, porcentaje de controles expuestos del 40 y porcentaje de casos con exposición del 7.41, con una razón de momios (RM) de 0.12. Se requirieron 64 pacientes, 32 casos y 32 controles para contestar la pregunta de investigación.

- **Análisis descriptivo.** Las variables cuantitativas (edad, CVF, duración de la enfermedad en meses e índice de actividad EUSTAR) fueron exploradas para conocer si cumplían los criterios de normalidad. En caso de no cumplirlos fueron consideradas como de libre distribución. Las variables que cumplieron se sometieron a la hipótesis de Kolmogorov-Smirnov, se consideró como normal a una $p > 0.05$. Las variables cuantitativas de distribución normal se mostraron por medias y desviación estándar. En cambio, las variables cuantitativas de libre distribución se representaron por medianas y rangos intercuartilares. Las variables cualitativas dicotómicas (sexo, tabaquismo, variedad de ES, HAP, tipo y extensión de EPI y anticuerpos) fueron resumidas como frecuencias y porcentajes.

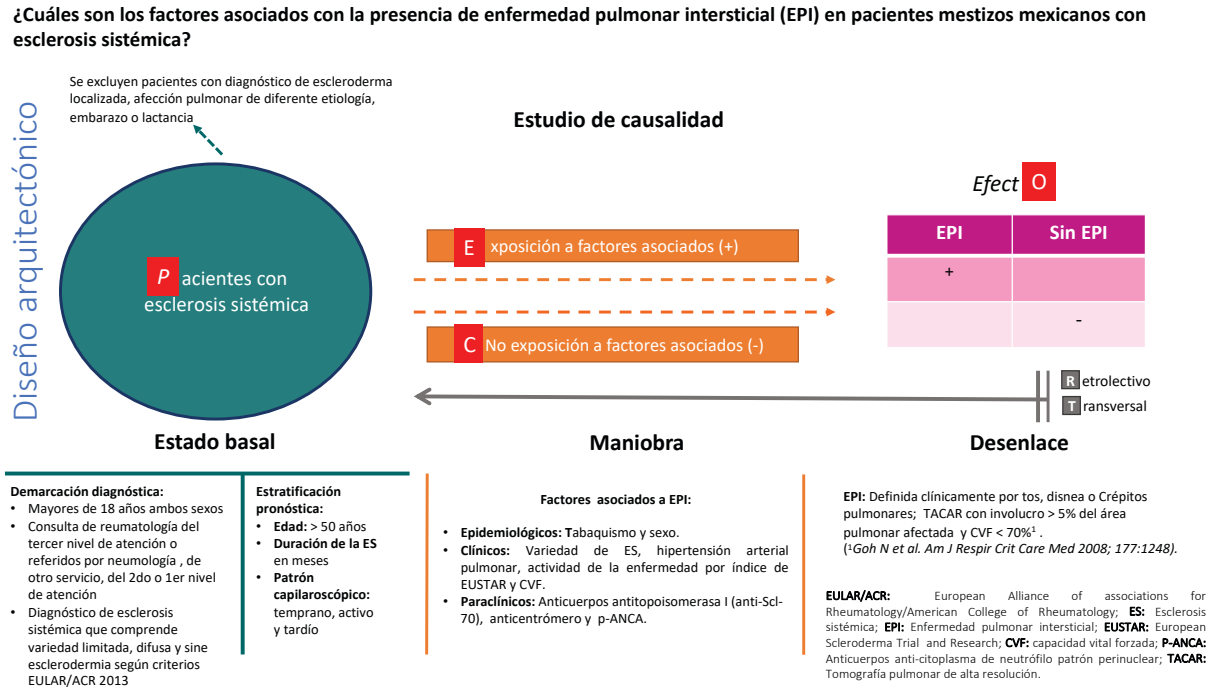


Figura 1 En el esquema del **diseño arquitectónico** se muestra a detalle el estado basal, maniobra y desenlace, así como la demarcación diagnóstica, estratificación pronóstica y factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica valorados en este estudio

- **Análisis bivariado.** Para las variables cualitativas dicotómicas arriba mencionadas se realizó chi cuadrada de Pearson y exacta de Fisher, según si el recuento esperado en una de las casillas era mayor o menor de cinco, como medida de relevancia clínica se calcularon RM e intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Para las variables cuantitativas con distribución normal antes referidas se utilizó *t* de Student y para las de libre distribución se empleó prueba *U* de Mann-Whitney para comparar las diferencias entre los dos grupos. Posteriormente, estas variables se dicotomizaron, y la variable duración de la ES se cambió de meses a años para el cálculo de RM e IC95%.

- **Análisis multivariado.** Se realizó un modelo de regresión logística múltiple aplicando el método intro, incluyendo factores de riesgo y de protección para EPI en ES con significancia estadística previamente reportada o considerados de utilidad clínica. Se calculó la RM a partir del exponente de Beta e IC95% en el modelo ajustado por edad, duración de la ES mayor de 5 años y patrón capilaroscópico, graficándose posteriormente los resultados con el programa Review Manager versión 5.

La concordancia interobservador del diagnóstico de EPI y sus subtipos en TACAR entre el radiólogo y el clínico se evaluó usando la prueba estadística de coeficiente kappa de Cohen para variables categóricas.

Todas las estimaciones estadísticas se realizaron a un nivel de significancia de $p < 0.05$ con el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) versión 25, para MacOs.

Cuadro I Características basales en pacientes con esclerosis sistémica

Características	*n* = 80
	n (%)
Epidemiológicas	
Femenino	75 (93.8)
Edad, media (DE), en años	49.21 (14.16)
Tabaquismo	33 (41.3)
Clínicas	
Duración de ES, mediana (RIQ), en meses	84 (51-132)
Variedad de la ES:	
Limitada	67 (83.8)
Difusa	10 (12.5)
Sine esclerodermia	3 (3.8)
Índice de acividad EUSTAR, mediana (RIQ)	2.25 (1.12-3.62)
Hipertensión arterial pulmonar	24 (30.0)
Capilaroscopia:	
Patrón temprano	14 (17.5)
Patrón activo	22 (27.5)
Patrón tardío	44 (55.0)
EPI	38 (47.5)
CVF, media (DE), % del predicho	76.25 (21.19)
Paraclínicas	
Anticuerpos:	
Anticentrómero	31 (38.8)
Antitopoisomerasa I	19 (23.8)
p-ANCA	18 (22.5)

ES: Esclerosis sistémica; DE: Desviación estándar; RIQ: Rango intercuartilar del 25 al 75; EUSTAR: *European Scleroderma Trial and Research*; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial; CVF: Capacidad vital forzada; p-ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo patrón perinuclear

Resultados

Se incluyeron 80 pacientes con esclerosis sistémica con una media de edad de 49.21 años, de los cuales el 93.8% eran del sexo femenino. El 41.3 % de los pacientes fumaba. La mediana de la duración de la ES fue 84 meses. La variedad más común de ES fue la limitada. La mayoría de la población no presentaban actividad de la ES con un índice EUSTAR < 2.5 puntos. La HAP se presentó en un tercio de los pacientes. El patrón capilaroscópico más frecuente fue el tardío. La EPI se presentó en 38 (47.5%) pacientes, de los cuales la mitad presentaron subtipo NINE y la otra mitad NIU, la extensión de EPI por TACAR más común fue la limitada en 20 (65.7%) pacientes. Los anticuerpos más comúnmente encontrados fueron los anticentrómero (cuadro I).

Al dividir la población general con ES por el índice de actividad EUSTAR se observó que los pacientes con actividad (> 2.5 pts) presentaban más frecuentemente: tabaquismo, variedad difusa de la enfermedad, HAP, patrón capilaroscópico activo, EPI, menor porcentaje del predicho de CVF y más anticuerpos antitipoisomerasa I. En cambio, los pacientes sin actividad (< 2.5 pts) mostraban una variedad más limitada de la enfermedad, patrón capilaroscópico tardío y anticuerpos anticentrómero (cuadro II).

En el análisis bivariado se observó que el tabaquismo, un índice de actividad EUSTAR > 2.5 pts, < 70% del predicho de la CVF, anticuerpos antitopoisomerasa I y anticitoplasma de neutrófilo patrón perinuclear fueron factores de riesgo asociados a EPI; mientras que la variedad limitada de la enfermedad, la presencia del: patrón temprano y tardío por capilaroscopia, y los anticuerpos anticentrómero se mostraron como factores protectores asociados a EPI (cuadro III).

La mediana (rangos intercuartilares del 27 a 75) del índice de actividad EUSTAR fue de 3.2 (3.25-5.25) en

Cuadro II Características de pacientes con esclerosis sistémica comparadas por índice de actividad *European Scleroderma Trial and Research* (EUSTAR)

Características	*n*= 80		
	Inactivo *n* = 44 (EUSTAR < 2.5 pts)	Activo *n* = 36 (EUSTAR > 2.5 pts)	Valor de *p*
	n (%)	*n* (%)	
Epidemiológicas			
Sexo			
Masculino	2 (4.5)	3 (8.3)	0.653*
Femenino	42 (95.5)	33 (91.7)	
Edad, media (DE), en años	49.43 (15.25)	48.94 (12.92)	0.879***
Tabaquismo	6 (13.6)	27 (75.0)	< 0.001**
Clínicas			
Duración de ES, mediana (RIQ), en meses	84 (48-129)	84 (60-165)	0.731****
Variedad de la ES:			
Limitada	42 (95.5)	25 (69.4)	0.002**
Difusa	0 (0)	10 (27.8)	< 0.001*
Sine esclerodermia	2 (4.5)	1 (2.8)	1.000*
Hipertensión arterial pulmonar	8 (18.2)	16 (44.4)	0.011**
Capilaroscopia:			
Patrón temprano	14 (31.8)	0 (0)	< 0.001*
Patrón activo	1 (2.3)	21 (58.3)	< 0.001**
Patrón tardío	29 (65.9)	15 (41.7)	0.030**
EPI	6 (13.6)	32 (88.9)	< 0.001**
CVF, media (DE), % del predicho	88.52 (8.57)	61.25 (22.42)	< 0.001***
Paraclínicas			
Anticuerpos:			
Anticentrómero	22 (50.0)	9 (25.0)	0.022**
Antitopoisomerasa I	4 (9.1)	15 (41.7)	0.001**
p-ANCA	3 (6.8)	15 (41.7)	< 0.001**

*Prueba de chi cuadrada exacta de Fisher
**Prueba de chi cuadrada de Pearson
***Prueba *t* de Student
****U* de Mann-Whitney
ES: Esclerosis sistémica; DE: Desviación estándar; RIQ: Rango intercuartilar del 25 al 75; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial; CVF: Capacidad vital forzada; p-ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo patrón perinuclear

el grupo con EPI y de 1.5 (0-2.25) en el grupo sin EPI (< 0.001). La media (desviación estándar) del porcentaje del predicho de CVF fue de 62.26 (22.03) en el grupo con EPI y 88.90 (9.04) en el grupo sin EPI (< 0.001).

El grado de concordancia en el diagnóstico de EPI por TACAR pulmonar entre el clínico y el radiólogo fue muy bueno (kappa de 0.849, $p < 0.001$). Para el diagnóstico de NIU por TACAR pulmonar, el grado de concordancia entre el clínico y el radiólogo fue superior al de EPI (kappa de 0.862, $p < 0.001$). Sin embargo, el grado de concordancia para el diagnóstico de NINE por TACAR pulmonar entre el clínico y el radiólogo fue bueno, pero menor al de NIU (kappa de 0.642, $p < 0.001$).

En el análisis multivariado fue usado un modelo de regresión logística múltiple ajustado por edad, duración de la enfermedad y patrón capilaroscópico temprano. Se encontró la persistencia del índice de actividad EUSTAR mayor a 2.5 pts como factor de riesgo para la presencia de EPI con una RM de 4.17 (IC95%: 2.01-8.65). En cambio, los anticuerpos anticentrómero persistieron como un factor de protección para la presencia de EPI con una RM de 0.17 (IC95%: 0.03-0.85) (cuadro IV, figura 2).

Cuadro III Características de pacientes con esclerosis sistémica comparados por la presencia o ausencia de enfermedad pulmonar intersticial

Características	*n* = 80			
	EPI		RM (IC95%)	Valor de *p*
	Sí (*n* = 38)	No (*n* = 42)		
	n (%)	*n* (%)	*n* (%)	
Epidemiológicas				
Sexo masculino	4 (10.5)	1 (2.4)	4.82 (0.51-45.2)	0.168*
Edad > 50 años	20 (52.6)	20 (47.6)	1.22 (0.51-2.94)	0.654**
Tabaquismo	29 (76.3)	4 (9.5)	30.6 (8.5-109.3)	< 0.001**
Clínicas				
Duración ES > 5 años	30 (78.9)	30 (71.4)	1.50 (0.54-4.19)	0.438**
Variedad de ES:				
Limitada	27 (71.1)	40 (95.2)	0.12 (0.03-0.60)	0.003**
Difusa	10 (26.3)	0 (0)	2.42 (NC)	0.999*
Sine esclerodermia	1 (2.6)	2 (4.8)	0.54 (0.04-6.21)	1.000*
Índice de actividad EUSTAR >2.5 pts	32 (84.2)	4 (9.5)	50.6 (13.14-195)	< 0.001**
Hipertensión arterial pulmonar	14 (36.8)	10 (23.8)	1.86 (0.70-4.91)	0.204**
Capilaroscopia:				
Patrón temprano	1 (2.6)	13 (31.0)	0.06 (0.01-0.49)	0.001**
Patrón activo	22 (57.9)	0 (0)	4.24 (NC)	0.998**
Patrón tardío	15 (39.5)	29 (69.0)	0.29 (0.12-0.74)	0.008**
CVF del predicho < 70%	24 (63.2)	1 (2.4)	70.2 (8.69-568)	< 0.001**
Paraclínicas				
Anticuerpos:				
Anticentrómero	8 (21.1)	23 (54.8)	0.22 (0.08-0.59)	0.002**
Antitopoisomerasa I	17 (44.7)	2 (4.8)	16.1 (3.41-76.8)	< 0.001**
p-ANCA	13 (34.2)	5 (11.9)	3.85 (1.21-12.1)	0.017**

*Razón de momios por prueba de chi cuadrada exacta de Fisher
**Razón de momios por prueba chi cuadrada de Pearson
EPI: Enfermedad pulmonar intersticial; ES: Esclerosis sistémica; RM: Razón de momios; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; NC: No calculable; EUSTAR: *European Scleroderma Trial and Research*; CVF: Capacidad vital forzada; p-ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo patrón perinuclear

Cuadro IV Variables independientemente asociadas con enfermedad pulmonar intersticial pulmonar en esclerosis sistémica por análisis de regresión logística múltiple ajustado por patrón capilaroscópico temprano, duración de la enfermedad y edad

Características	Beta	EEM	RM	IC95%	Valor de *p*	R^2
Índice de actividad EUSTAR > 2.5 pts	1.427	0.373	4.17	2.01-8.65	< 0.001	0.715
Anticuerpos anticentrómero	-1.765	0.817	0.17	0.03-0.85	0.031	
Capilaroscopia patrón temprano	-1.459	1.221	0.23	0.21-2.54	0.232	
Duración de la ES > 5 años	-0.004	0.004	1.00	0.99-1.00	0.305	
Edad > 50 años	0.037	0.029	1.04	0.98-1.10	0.209	
Constante	-4.404					

EUSTAR: *European Scleroderma Trial and Research*; ES: Esclerosis sistémica; EEM: Error estándar de la media; RM: Razón de momios; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; R^2: de Nagelkerke
Variable dependiente: Enfermedad pulmonar intersticial presente o ausente

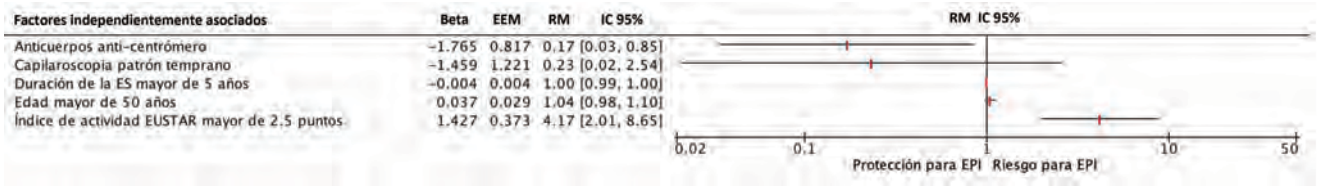


Figura 2 Análisis multivariado ajustado. Gráfico de bosque donde se pueden observar los factores de riesgo y protección que se mantuvieron asociados a la enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica en el análisis multivariado de regresión logística múltiple ajustado por patrón capilaroscópico temprano, duración de la enfermedad y edad
ES: Esclerosis sistémica; EUSTAR: *European Scleroderma Trial and Research*; EEM: Error estándar de la media; RM: Razón de momios; IC95%: Intervalo de confianza del 95%

Discusión

En este estudio de 80 pacientes mestizos mexicanos con ES, la EPI se encontró en el 47.5% de ellos. Esta prevalencia es alta al contrastarla con la reportada en otras poblaciones, que va del 39 a 43%.[13,14] Al hacer la comparación de nuestros resultados con dos estudios previos reportados en nuestro país, el primero por Rodríguez Reyna en 2011,[15] con una prevalencia del 33.8%, que incluyó a 139 pacientes, 93.5% del sexo femenino, nuestra prevalencia es alta. Sin embargo, al compararse con la prevalencia del 57% reportada por González López en su estudio de 2015,[16] en el que solo se incluyeron 33 pacientes, todas mujeres, nuestra prevalencia es relativamente menor. Una razón de esta variación se debe a que los datos obtenidos de este estudio provienen de un hospital de tercer nivel de atención que atiende a la zona occidente del país y concentra casos con mayor severidad y complicaciones de la enfermedad.

En este estudio la EPI se asoció a los siguientes factores: tabaquismo, un índice de actividad EUSTAR > 2.5 pts, < 70% del predicho de la CVF, anticuerpos antitopoisomerasa I y anticitoplasma de neutrófilo patrón perinuclear. En contraparte, la variedad limitada, los anticuerpos anticentrómero, el patrón capilaroscópico temprano y el tardío fueron factores protectores. Estos factores de riesgo y protección encontrados en el análisis bivariado en este estudio ya han sido previamente descritos en otras poblaciones, pero no completamente en mestizos mexicanos con ES.[8,9,13,14]

Aunque se ha descrito que la EPI sucede dentro de los primeros 5 años de la ES,[3,7,12] en este estudio no se observó esta diferencia. Este hallazgo puede explicarse debido al diseño transversal del estudio y a que la mayoría de los casos eran prevalentes más que incipientes, limitando la valoración de las manifestaciones iniciales. A pesar de lo anterior, se encontró una buena concordancia entre el clínico y el radiólogo en el diagnóstico de EPI y su subtipo NIU, pero esta fue menor para el subtipo NINE, de la que es más difícil discriminar su patrón en la TACAR pulmonar.

En el análisis multivariado, la actividad de la enfermedad persistió como un factor de riesgo; por el contrario, la presencia de los anticuerpos anticentrómero permaneció como un factor protector asociado a EPI en pacientes mestizos mexicanos con ES. Medir la actividad en la ES es complejo, ya que a pesar de que existen una escala y tres índices validados hasta el momento, no son ampliamente usados en la clínica debido a su poca difusión y a diversas limitaciones que presentan.[18] El instrumento más antiguo es la escala de severidad de Medsger, que consta de 9 ítems para cada afección orgánica y su puntuación es ordinal del grado I al IV, aunque desgraciadamente no hay una puntuación general que incluya los 9 ítems, haciendo difícil la medición de la actividad de manera global.[20,21] El índice de actividad EScSG (*European Scleroderma Study Group*), propuesto por Valentini en 2003, que, además de valorar el engrosamiento cutáneo, la necrosis digital, la artritis y la declinación de la función pulmonar por monóxido de carbono, incluye la velocidad de sedimentación globular y el complemento. Este índice está graduado en diez puntos, considerando actividad > 3 pts.[18] Se ha reportado con este índice una correlación baja positiva (r = 0.5, p = 0.009) con el grado de afección de EPI en TACAR pulmonar, haciendo limitado su uso en la práctica clínica.[22] El índice CRISS (*Combined Response Index in Diffuse Systemic Sclerosis*) es muy complejo para usarlo en la clínica, y solo valora el cambio en la afección cardíaca y pulmonar, sin tomar en cuenta otros órganos y sistemas.[18] En cambio, el índice de actividad EUSTAR, validado para ES en 2017 por Valentini y usado en el presente estudio encontrando asociación con EPI, se ha reportado con utilidad para valorar la EPI en pacientes con ES recientemente,[17] aunque difiere con el índice de actividad EScSG en que emplea proteína c reactiva, no incluye complemento y considera actividad > 2.5 pts, sin embargo, es práctico y de uso simple para la valoración de estos pacientes en la consulta diaria. En los dos estudios previos realizados en mestizos mexicanos con ES[15,16] no se reportó la asociación entre actividad de la enfermedad y presencia de EPI. En contra parte, los anticuerpos anticentrómero se han reportado en otras poblaciones previamente asociados a variedad limitada de ES e HAP, y recientemente

a menor incidencia de EPI y su progresión.[12] En el estudio de Rodrígez Reyna estos anticuerpos se reportaron asociados a menor frecuencia de involucro muscular y pulmonar, en cambio se encontró que el 56% de pacientes con EPI se asociaban con anticuerpos antitopoisomerasa I.[15] La falta de persistencia en la asociación de los anticuerpos antitopoisomerasa I a EPI en el modelo multivariado de nuestro estudio pudo deberse a que no fue suficiente el tamaño de la muestra para demostrar esta asociación. El segundo estudio realizado en mestizos mexicanos con menor cantidad de pacientes[16] no encontró asociaciones clínicas o con anticuerpos a EPI, solo encontró, como hallazgo aislado, la asociación de propéptido aminoterminal de procolágeno tipo I y II a EPI con una RM de 1.9, hallazgo que no se ha replicado posteriormente en otras poblaciones.

Algunas limitaciones se presentaron en nuestro estudio, iniciando por su diseño de casos y controles, donde se parte del desenlace a la causa y no es posible encontrar una intensa fuerza de asociación a los factores implicados. No es una cohorte incipiente, sino un estudio transversal con limitaciones para la valoración de las manifestaciones iniciales de la enfermedad. Es un estudio retrospectivo basado en los expedientes clínicos, donde la calidad del estudio se ve comprometida por la precisión e integridad de los datos del expediente. Aunque el tamaño de muestra superó el calculado inicialmente, no fue suficiente para valorar más factores de riesgo o protección en el análisis multivariado, como la variedad difusa de la enfermedad, los anticuerpos antitopoisomerasa I y tabaquismo, que mostraron una tendencia al riesgo. No se realizaron muchos estudios de funcionalidad pulmonar por difusión de monóxido de carbono, teniendo muchos datos perdidos en esta variable, no siendo incluida para la mayoría de los análisis. La variedad sine esclerodermia estuvo subrepresentada con solo 3 casos, no siendo relevante en el análisis del estudio. Por último, por ser un estudio que utiliza los medios disponibles en la atención clínica rutinaria no se incluyeron biomarcadores genéticos y moleculares de riesgo asociados a EPI, como la proteína del cáncer de pulmón número 6 (*Krebs von den Lungen 6*) y la quimiocina[18,23,24,25]

Conclusión

Este estudio muestra que casi la mitad de los mestizos mexicanos con ES presentan EPI asociada a factores de riesgo, como un mayor índice de actividad, y a factores protectores, como los anticuerpos anticentrómero. Estos hallazgos son relevantes en la práctica clínica para determinar este anticuerpo en los pacientes con ES de forma rutinaria, con el fin de establecer el pronóstico de la afección pulmonar. Por otra parte, es imperativo detectar y controlar la actividad de la ES con el fin de evitar la aparición, progresión, complicaciones y mortalidad asociada a la EPI en estos pacientes.

Agradecimientos al Dr. Rodolfo Rivas Ruíz, a la Dra. Ivonne Analí Roy García y al resto de los integrantes del Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica (CAIC) y de la maestría en Ciencias de la Salud IMSS-IPN por su tutoría en el proyecto.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Lancet Respir Med. 2020;8(3):304-320. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30480-1.
2. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Bendstrup E, Bruni C, Distler O, Maher TM, et al. The need for a holistic approach for SSc-ILD - achievements and ambiguity in a devastating disease. Respir Res. 2020;21(1):197. doi: 10.1186/s12931-020-01459-0.
3. Molberg Ø, Hoffmann-Vold AM. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: progress in screening and early diagnosis. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(6):613-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000323.
4. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, et al. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. AJR Am J Roentgenol. 2018;210(2):307-13. DOI: 10.2214/AJR.17.18384
5. Wallace B, Vummidi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. Curr Opin Rheumatol. 2016; 28(3):236-45. doi: 10.1097/BOR.0000000000000270.
6. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(11):1248-54. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC.
7. Amjadi SS, Roofeh D, Namas R, Khanna D. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the current era. Int J Rheum Dis. 2020;23(2):137-139. doi: 10.1111/1756-185X.13799.
8. Freire M, Rivera A, Sopeña B, Tolosa Vilella C, Guillén-Del Castillo A, Colunga Argüelles D, et al; RESCLE investigators, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. Clin Exp Rheumatol. 2017;35 Suppl 106(4):89-97.
9. Volkmann ER, Steen V, Li N, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, et al. Racial Disparities in Systemic Sclerosis: Short- and

Long-Term Outcomes Among African American Participants of SLS I and II. ACR Open Rheumatol. 2021;3(1):8-16. doi: 10.1002/acr2.11206.

10. Ballerie A, Cavalin C, Lederlin M, Nicolas A, Garlantézec R, Jouneau S, et al. Association of silica exposure with chest HRCT and clinical characteristics in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum. 2020;50(5):949-956. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.08.014.
11. Nihtyanova SI, Denton CP. Pathogenesis of systemic sclerosis associated interstitial lung disease. Journal of Scleroderma and Related Disorders. 2020;5(2_suppl):6-16. doi: 10.1177/2397198320903867.
12. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. Arthritis Rheumatol. 2020;72(3):465-476. doi: 10.1002/art.41153.
13. Sánchez-Cano D, Ortego-Centeno N, Callejas JL, Fonollosa Plá V, Ríos-Fernández R, Tolosa-Vilella C, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the spanish scleroderma study group. Rheumatol Int. 2018;38(3):363-374. doi: 10.1007/s00296-017-3916-x.
14. Ashmore P, Tikly M, Wong M, Ickinger C. Interstitial lung disease in South Africans with systemic sclerosis. Rheumatol Int. 2018;38(4):657-662. doi: 10.1007/s00296-017-3893-0.
15. Rodriguez-Reyna TS, Hinojosa-Azaola A, Martinez-Reyes C, Nuñez-Alvarez CA, Torrico-Lavayen R, García-Hernández JL, et al. Distinctive autoantibody profile in Mexican Mestizo systemic sclerosis patients. Autoimmunity. 2011;44(7):576-84. doi: 10.3109/08916934.2011.592886.
16. Gonzalez-Lopez L, Rocha-Muñoz AD, Olivas-Flores EM, Garcia-Gonzalez A, Peguero-Gómez AR, Flores-Navarro J, et al. Procollagen Type I and III Aminoterminal Propeptide Levels and Severity of Interstitial Lung Disease in Mexican Women With Progressive Systemic Sclerosis. Arch Bronconeumol. 2015;51(9):440. doi: 10.1016/j.arbres.2014.06.018.
17. Valentini G, Iudici M, Walker UA, Jaeger VK, Baron M, Carreira P, et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):270-276. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209768.
18. Ross L, Baron M, Nikpour M. The challenges and controversies of measuring disease activity in systemic sclerosis. J Scleroderma Relat Disord. 2018;3(2):115-121. doi: 10.1177/2397198318765061.
19. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(10):578-87. doi: 10.1038/nrrheum.2010.104.
20. Medsger TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(3 Suppl 29):S42-6.
21. Matucci-Cerinic M, D'Angelo S, Denton CP, Vlachoyiannopoulos P, Silver R. Assessment of lung involvement. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(3 Suppl 29):S19-23.
22. Sambataro D, Sambataro G, Pignataro F, Maglione W, Malatino L, Vancheri C, et al. Quantification of Ground Glass Opacities Can Be Useful to Describe Disease Activity in Systemic Sclerosis. Diagnostics (Basel). 2020;10(4):225. doi: 10.3390/diagnostics10040225.
23. Stock CJW, Renzoni EA. Genetic predictors of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a review of recent literature. Eur J Hum Genet. 2018;26(6):765-777. doi: 10.1038/s41431-018-0104-8.
24. Bonhomme O, André B, Gester F, de Seny D, Moermans C, Struman I, et al. Biomarkers in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: review of the literature. Rheumatology (Oxford). 2019;58(9):1534-1546. doi: 10.1093/rheumatology/kez230.
25. Kawashiri SY, Nishino A, Igawa T, Takatani A, Shimizu T, Umeda M, et al. Prediction of organ involvement in systemic sclerosis by serum biomarkers and peripheral endothelial function. Clin Exp Rheumatol. 2018;36 Suppl 113(4):102-108.

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Dependencia a diálisis posterior a COVID-19 grave y lesión renal aguda intrahospitalaria

Severe post-COVID-19 dialysis dependence and inpatient acute kidney injury

Pamela Soto-Santillán[1,2a], Fabiola Pazos-Pérez[3b], Juan Carlos Anda-Garay[1c], Rogelio Silva-Rueda[3d], Juan Castillo-Cruz[2e], Ivonne Analí Roy-García[4f], Rodolfo Rivas-Ruiz[4g], Edwin Palma-Díaz[1h], Juan Carlos H. Hernández-Rivera[5i],Ramon Paniagua-Sierra[5j]

Resumen

Introducción: La COVID-19, retó a nuestro sistema de salud, dentro del amplio espectro clínico la lesión renal aguda se presentó como un evento catastrófico, la lesión renal aguda y el riesgo de dependencia posterior a diálisis constituye un problema clínico con alta repercusión en la funcionalidad.
Objetivo: identificar los factores de riesgo para la dependencia a diálisis posterior a lesión renal aguda por COVID-19
Material y métodos: se realizó un estudio de cohorte observacional retrospectivo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, del periodo de marzo del 2020 a marzo del 2021. Se incluyeron 317 pacientes, realizamos estadística descriptiva, comparamos diferencias entre los estadios de lesión renal aguda encontrando diferencia en obesidad con frecuencia de 2.2% en estadio 1, de 20.82% estadio 2 y de 14.51% estadio 3, con valor $p = 0.018$
Resultados: encontramos la dependencia a diálisis a un año posterior a lesión renal aguda intrahospitalaria inducida por COVID-19 en 58 pacientes (18.9%), analizamos por estadio de KDIGO, en aquellos pacientes que cursaron con LRA KDIGO 1 (2.83%) dependió de diálisis a un año, en el estadio KDIGO 2 (3.78%), en el estadio KDIGO 3 (11.67%)
Conclusiones: nuestro estudio permitió identificar que los factores de riesgo que se asocian con dependencia a diálisis son: sexo masculino, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, enfermedad cardiovascular.

Abstract

Background: COVID-19 challenged our health system, within the broad clinical spectrum acute kidney injury was presented as a catastrophic event, acute kidney injury and the risk of dependency after dialysis constitute a clinical problem with high repercussions in the funcionality.
Objective: To identify risk factors for dialysis dependence after acute kidney injury from COVID-19
Material and methods: A retrospective observational cohort study was carried out at the Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, of the Mexican Institute of Social Security, from March 2020 to March 2021. 317 patients were included, we performed descriptive statistics, we compared differences between the stages of acute kidney injury, finding a difference in obesity with a frequency of 2.2% in stage 1, 20.82% stage 2 and 14.51% stage 3, with p value = 0.018.
Results: We found dialysis dependence one year after hospital-acquired acute kidney injury induced by COVID-19 in 58 patients (18.9%), we analyzed by KDIGO stage, in those patients who had AKI KDIGO 1 (2.83%) it depended on dialysis at one year, in the KDIGO stage 2 (3.78%), in the KDIGO stage 3 (11.67%)
Conclusions: Our study allowed us to identify that the risk factors associated with dialysis dependence are: male gender, type 2 diabetes mellitus, obesity, cardiovascular disease.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México
[2]Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Departamento de Posgrado, Maestría en Ciencias de la Salud. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Nefrología. Ciudad de México, México
[4]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica CAIC. Ciudad de México, México.
[5]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-9489-1542[a], 0000-0001-6791-4147[b], 0000-0003-0290-2078[c], 0009-0003-4888-2372[d], 0000-0002-4943-4374[e], 0000-0002-1859-3866[f], 0000-0002-5967-7222[g], 0000-0003-1715-3321[h], 0000-0002-4038-5756[i], 0000-0003-3577-9707[j]

Palabras clave	Keywords
COVID-19	COVID-19
Lesión Renal Aguda	Acute Kidney Injury
Diálisis	Dialysis

Fecha de recibido: 04/01/2023 **Fecha de aceptado**: 24/01/2023

Comunicación con:
Juan Carlos H Hernández Rivera
juancarloshhernandezrivera@hotmail.com
55 59 66 43 84

Cómo citar este artículo: Soto-Santillán P, Pazos-Pérez F, Anda-Garay JC *et al.* Dependencia a diálisis posterior a COVID-19 grave y lesión renal aguda intrahospitalaria. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S372-9. doi: 10.5281/zenodo.8319782

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La COVID-19 retó a nuestro sistema de salud, ya que dentro del amplio espectro clínico la aparición de la lesión renal aguda se presentó como un evento catastrófico.[1]

Los pacientes con COVID-19 e involucro de la función renal con desarrollo de lesión renal aguda presentaron mayor riesgo de mortalidad,[2] en aquellos con COVID-19 moderado y grave esta fue del 36.4 al 58.3%, respectivamente, de acuerdo con el metaanálisis conducido por Yang *et al.*, que evaluó este complejo síndrome clínico.[3]

Distintos autores han evaluado los factores de riesgo para el desarrollo lesión renal aguda y la necesidad de terapia renal sustitutiva, identificando algunos de ellos, como: edad avanzada, sexo masculino, presencia de enfermedades crónicas, enfermedad renal crónica preexistente, uso de ventilación mecánica invasiva, uso de vasopresores, gravedad clínica al ingreso, puntaje de evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA), puntaje derivado de la evaluación de la Fisiología y Salud Aguda y Crónica II (APACHE II), puntaje de fisiología aguda simplificada (SAPS-2), además de elevación persistente de marcadores inflamatorios como: proteína C reactiva, ferritina y dímero D.[4,5,6,7,8,9]

El consenso de la Iniciativa de calidad de enfermedades agudas (ADQI) recopiló múltiples factores de riesgo para desarrollo de lesión renal aguda previa a admisión hospitalaria, durante la estancia hospitalaria, además de aquellos relacionados con necesidad de terapia renal sustitutiva.[10]

En nuestro país diversos autores han descrito las características clínicas e histopatológicas en pacientes que fallecieron por esta condición, otros autores han evaluado el comportamiento de la lesión renal aguda comunitaria y hospitalaria.[11,12,13]

Algunas cohortes han evaluado la dependencia a diálisis, como la cohorte llamada *Detengamos la COVID-19* (*STOP COVID-19*), en la que se evaluó el porcentaje de recuperación renal y la dependencia a diálisis, encontrando que el 67% de los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda y terapia renal sustitutiva fallecieron, y los que egresaron dependieron de diálisis en un 22% posterior a la lesión renal aguda intrahospitalaria.[14]

Con base en lo anterior, el objetivo de este trabajo es la identificación de los factores de riesgo relacionados con la dependencia a diálisis posterior a presentar una lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 hospitalizados.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio de cohorte observacional retrospectivo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN Siglo XXI), de Instituto Mexicano del Seguro Social, del periodo comprendido entre mayo del 2020 a marzo 2021. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Local, con número de registro: R-2020-785-030. Los datos se obtuvieron del expediente clínico, así como del sistema de imagenología y del laboratorio.

Se incluyeron los pacientes hospitalizados en HE CMN Siglo XXI, del 13 de marzo del 2020 al 20 de diciembre del 2021 con diagnóstico de COVID-19 grave, diagnosticada mediante prueba positiva por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) para coronavirus 2, que provoca el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2); además de tomografía computarizada de tórax compatible con infección de SARS-CoV-2, y características clínicas según la Organización Mundial de la Salud (OMS) para criterios COVID-19.[15] Asimismo, se incluyeron los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda durante su hospitalización, de acuerdo con los criterios de la asociación que evalúa a las enfermedades renales e impulsa cambios para la mejora de los desenlaces de la función renal (KDIGO) por incremento de creatinina sérica y reducción de volumen urinario.[16]

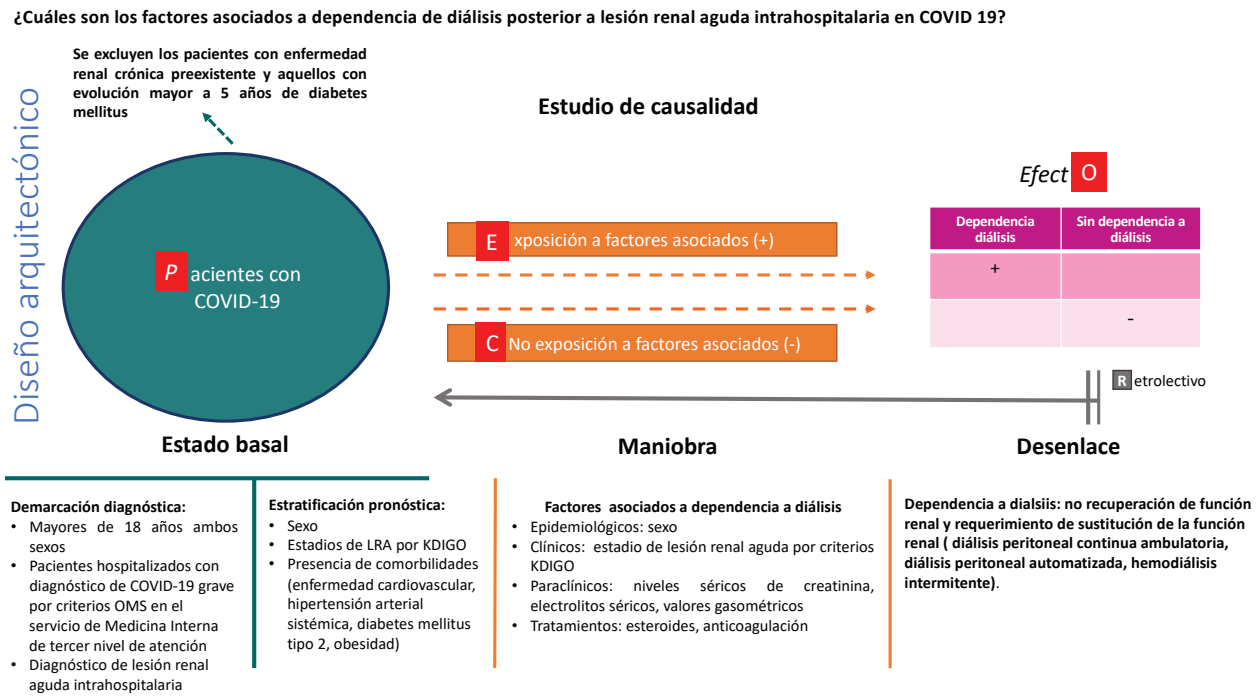
Se excluyeron aquellos pacientes que cumplieron los criterios de enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a 60 mL/min y aquellos en sustitución de la función renal en cualquiera de sus modalidades. Asimismo, se excluyeron aquellos pacientes con datos faltantes.

Se consideró a la variable *dependencia a diálisis* (DAD) *por lesión renal aguda por COVID-19* como la variable dependiente, evaluando 90 días posterior a egreso hospitalario este desenlace.

Las variables independientes fueron: datos sociodemográficos, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, enfermedad hepática), evaluación clínica consecutiva, estudios paraclínicos al ingreso y durante el seguimiento, uso de ventilación mecánica y uso de vasopresores) (figura 1).

Análisis estadístico

Se calculó el tamaño de muestra usando la fórmula de dos proporciones. Los pacientes con falla renal aguda hospitalizados presentan del 10 al 30% de DAD.[17] Se hipoteti-



zaba que en los pacientes con COVID-19 se produciría un incremento de la dependencia a diálisis de un 23%, por lo cual se usó el programa estadístico *Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health* (*Openepi*), con lo que se requirieron 116 pacientes con un alfa de 1.96 y un poder o beta del 80%.

Análisis descriptivo

Las variables cuantitativas, como glucosa, creatinina y natremia, fueron exploradas para conocer si cumplían con los criterios de normalidad. En caso de no cumplir los criterios fueron consideradas como de libre distribución. Las variables que cumplieron se sometieron a la prueba de hipótesis de Kolmogorov-Smirnov, y se consideró como normal a una $p > 0.05$. Las variables cualitativas: sexo, comorbilidades y dependencia a diálisis fueron resumidas como frecuencias y porcentajes.

Análisis bivariado

Para las variables cualitativas arriba mencionadas se realizó Chi cuadrada de Pearson y como medida de relevancia clínica se calcularon los riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Para las cuantitativas se utilizó ANOVA para comparar las diferencias entre los tres estadios de la lesión renal aguda. Las pruebas *post hoc* que se utilizaron fueron Tukey o Bonferroni, según la homogeneidad de las varianzas.

Análisis multivariado

Se realizó un modelo de regresión logística múltiple por pasos ascendentes en el que se incluyeron las variables de mayor utilidad clínica con base a la Guía ADQI. Se calculó la razón de momios (RM) a partir del cálculo del Exp de B.

Se realizaron gráficos para el modelo de RLM con el programa *Review Manager* versión 5.

Todas las estimaciones estadísticas se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 25.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

Este estudio incluyó a 317 pacientes, y se realizó mediante estadística descriptiva, los participantes se encontraban sin enfermedad renal crónica previa a su ingreso hospitalario, con TFG mayores a 60 mL/min, de los cuales 62% eran hombres, en relación con la edad identificamos en relación con la edad, identificamos que el 55% de los mayores de 65 años se encontraba en estadio 1, el 30% en estadio 2 y el 15% en estadio 3.

Comparando las diferencias entre los estadios de lesión renal aguda (LRA) encontramos diferencias en las características clínicas entre los tres grupos, observando una frecuencia de hipertensión arterial en estadio 1 del 55%, del 62% en estadio 2 y del 57% en estadio 3, no siendo estadísticamente diferentes entre los grupos. En relación con la

diabetes mellitus tipo 2 no encontramos diferencias entre los grupos, mientras que en obesidad identificamos una frecuencia del 2.20% en estadio 1, del 20.82% en estadio 2 y del 14.51% en estadio 3, con valor de $p = 0.018$ (cuadro I).

Analizamos los parámetros bioquímicos al final de seguimiento, encontrando diferencias entre los grupos en concentración sérica de glucosa con $p = 0.029$, creatinina, urea, natremia y potasio $p = 0.001$ (cuadro II).

Encontramos la dependencia a diálisis a un año posterior a la lesión renal aguda intrahospitalaria inducida por COVID-19 en 58 pacientes, que representaron el 18.9%; analizamos por estadio clínico de KDIGO a aquellos pacien-

Cuadro I Características clínicas de la cohorte de pacientes con lesión renal aguda intrahospitalaria y COVID-19 grave

	KDIGO 1 *n* = 34 (10.72%)	KDIGO 2 *N* = 150 (47.3%)	KDIGO 3 *N* = 133 (41.95%)	*p**
Sexo masculino	22 (62.9)	100 (66.6)	91 (68.4)	0.165
Edad > 65 años	19 (55.8)	51 (34)	54 (40.6)	0.207
Hipertensión arterial sistémica	19 (55.8)	93 (62)	76 (57.1)	0.543
Diabetes mellitus tipo 2				
Sí	15	65	53	0.809
No	20	84	80	
Enfermedad cardiovascular				
Sí	5	24	23	0.745
No	30	120	110	
Enfermedad pulmonar previa				
Sí	3	4	4	0.215
No	32	145	129	
Otras comorbilidades				
Sí	1	4	4	0.987
No	34	145	129	
Obesidad				
Sí	7	66	46	0.018
No	28	83	87	

*Chi cuadrada de tendencia lineal

Cuadro II Características bioquímicas de la cohorte de pacientes con lesión renal aguda intrahospitalaria y COVID-19 grave

	KDIGO 1 *n* = 34 (10.72%)	KDIGO 2 *n* = 150 (47.3%)	KDIGO 3 *n* = 133 (41.95%)	*p**
Glucosa sérica al ingreso, media (DE), mg/dL	158.85 ± 18.52	161.23 ± 20.23	164.34 ± 10.84	0.940
Creatinina sérica al ingreso	0.89 ± 0.31	1.34 ± 0.43	5.63 ± 1.44	0.001
Natremia sérica al ingreso	139.24 ± 5.7	136.8 ± 5.94	137.3 ± 6.07	0.122
Potasio sérico al ingreso	4.45 ± 0.63	4.41 ± 0.81	5.82 ± 0.72	0.071
Cloro sérico al ingreso	105 ± 5.59	102.02 ± 6.19	100.43 ± 11.73	0.029
pH al ingreso	7.27 ± 0.52	7.30 ± 0.11	7.19 ± 0.19	0.001
Bicarbonato sérico (HCO3) al ingreso	23.86 ± 4.19	20.36 ± 5.28	16.63 ± 6.14	0.001
Glucosa sérica al egreso	134.17 ± 48-07	135.11 ± 53.38	154.97 ± 40.38	0.029
Urea sérica al egreso	117.8 ± 8.1	158.55 ± 7.91	176.95 ± 6.03	0.001
Creatinina sérica al egreso	2.41 ± 2.26	4.33 ± 1.95	5.69 ± 4.21	0.001
Natremia sérica al egreso	140.8 ± 4.73	141.16 ± 7.25	132 ± 6.98	0.001
Potasio sérico al egreso	4.89 ± 1.25	5.76 ± 0.73	5.62 ± 0.85	0.001
Cloro sérico al egreso	106 ± 5.75	102.52 ± 8.35	102.97 ± 8.91	0.049
pH sérico al egreso	7.24 ± 0.12	7.26 ± 0.20	7.23 ± 0.19	0.608
Lactato sérico al egreso	1.98 ± 1.5	1.86 ± 0.92	2.11 ± 1.49	0.858
HCO3 sérico al egreso	22.34 ± 4.7	19.81 ± 7.62	19.22 ± 7.1	0.074

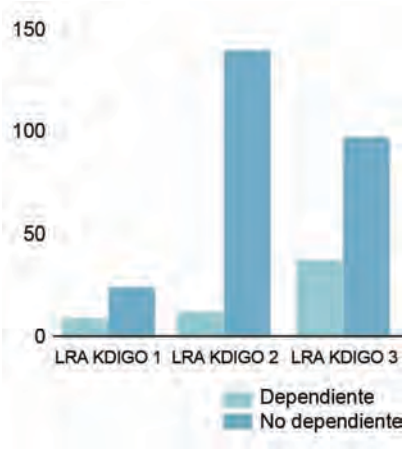
tes que cursaron con LRA encontrando que desarrollaron estadio KDIGO 1 (2.83%) dependieron de diálisis a un año, así como aquellos en el estadio KDIGO 2 (3.78%), encontrando mayor frecuencia en el estadio KDIGO 3 (11.67%) (figura 2).

Realizamos una regresión y encontramos como factores de riesgo para dependencia a diálisis: ser del sexo masculino (RM: 2.06, IC95%: 1.60-2.64), diabetes mellitus tipo 2 (RM: 1.34, IC95%: 1.02-1.76), obesidad (IMC mayor a 30) (RM: 1.84, IC95%: 1.48-2.28); por otra parte, identificamos como factores protectores: ser hipertenso (RR: 0.59, IC95%: 0.40-0.86) y uso de IECA-ARA (RM: 0.66, IC95%: 0.46-0.94) (figura 3).

Discusión

Nuestro estudio mostró que los factores de riesgo que se asocian con dependencia a diálisis son: sexo masculino, diabetes mellitus tipo 2, obesidad y enfermedad cardiovascular. Esto se puede deber a la alta prevalencia de estas comorbilidades en nuestro país.

Figura 2 Frecuencia de dependencia a diálisis posterior a lesión renal aguda



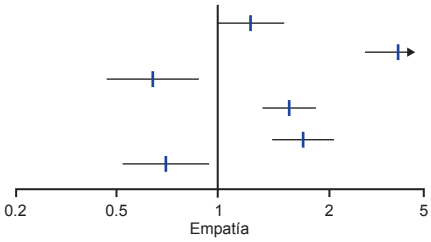
Es importante destacar que la enfermedad cardiovascular (ECV) presente en nuestra población, en México, es la principal causa de mortalidad, con una tasa estimada de 134 muertes por cada 100,000 habitantes,[18] lo que ha contribuido al incremento de la tasa de mortalidad de pacientes con COVID-19, ya que al ser un país con un alto número de enfermedades preexistentes, como las enfermedades cardíacas, la tasa de mortalidad ha sido superior al 10%.[19]

Nuestro estudio encontró un OR: 4.57(IC 95% 3.51-5.94) de dependencia a diálisis posterior a lesión renal intrahospitalaria por COVID-19, a los 90 días en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular previa, observando que muchos de los participantes incluidos en el presente estudio contaban con diagnósticos de insuficiencia cardiaca congestiva con fracción de eyección reducida, fuera de metas terapéuticas del paciente con falla cardiaca, lo cual pudo haber contribuido al incremento sustancial de mortalidad en esta población; sin embargo, el objetivo de este estudio fue evaluar la mortalidad general, aunque es un hallazgo que requiere mayor análisis posterior mediante un análisis *post hoc*.

En nuestro país la diabetes mellitus tiene una alta prevalencia, y a nivel mundial se estima que afecta a 463 millones de personas,[20] el curso clínico de esta enfermedad se caracteriza por la presencia de múltiples complicaciones asociadas a su evolución clínica, tales como: deterioro de la función renal y compromiso cardiovascular.[21] En un metaanálisis conducido por Kumar *et al.*, en el que se incluyeron 16,003 pacientes, encontraron mayor riesgo de mortalidad (RM: 1.90, IC95%: 1.37-2.64), además de que se asoció con mayor gravedad y estancia intrahospitalaria.[22] Nuestro estudio identificó que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para dependencia a diálisis (RM: 1.34, IC95%: 1.02-1.76).

Figura 3 Factores de riesgo para dependencia posterior a lesión renal aguda intrahospitalaria

Análisis de subgrupo	Dependiente Evento *n* = 56 (%)	No dependientes Evento *n* = 261 (%)	RM IC95%
Diabetes mellitus tipo 2	25	153	1.34 (1.02-1.76)
Enfermedad cardiovascular	6	210	4.57 (3.51-5.4)
Hipertensión arterial sistémica	37	110	0.59 (0.40-0.86)
Obesidad	15	157	1.84 (1.48-2.28)
Sexo	18	175	2.06 (1.60-2.64)
Uso de IECA	35	112	0.66 (0.46-0.94)



Martínez Rueda *et al.* evaluaron diferentes factores de riesgo asociados a lesión renal aguda comunitaria e intrahospitalaria en pacientes con COVID-19, y realizaron un modelo de regresión múltiple encontrando un pronóstico ominoso de la función renal en comparación con aquellos que desarrollaron lesión renal aguda intrahospitalaria, asimismo evaluaron el índice de comorbilidades de Charlson (OR: 1.16, IC95%: 1.02-1.32), enfermedad renal crónica previa (OR: 4.17, IC95%: 1.53-11.3) e hipertensión arterial (OR: 1.55, IC95%: 1.01-2.36).[12]

En la cohorte *STOP COVID* los autores encontraron otros factores distintos a los que mostramos en este trabajo, como: mayor a 60 años, TFG menor a 15 mL/min, pH (< 7.35) y gasto urinario disminuido al ingreso, los cuales se relacionaron con la no recuperación de la función renal o la muerte. En esta cohorte se evaluaron 95 pacientes (que representaron el 33% del total) continuaron recibiendo diálisis, y los factores que se asociaron a esta condición fueron: TFG basal disminuida y presencia de oligoanuria al momento de la conexión a sustitución de la función renal.[14] Lo anterior contrasta con nuestros hallazgos y puede explicarse debido a que la población que incluyó nuestro estudio descartó a aquellos pacientes con enfermedad renal crónica preexistente, en predialisis, o en sustitución de la función renal, así como diabetes mellitus tipo 2 de menos de 5 años de diagnóstico, sin afección renal previa, a diferencia del estudio conducido por Flythe, que evaluó desenlaces en COVID-19 en estadios predialíticos frente a pacientes sin enfermedad renal crónica, en el cual se encontró mayor riesgo a 28 días de muerte intrahospitalaria en pacientes en estadios predialíticos (HR: 1.41 [IC95%: 1.09-1.81]), mientras que aquellos sin ERC mostraron riesgo intermedio de presentar el desenlace (HR: 1.25 [IC95%: 1.08-1.44]).[23]

Por otro lado, durante el tiempo de seguimiento en la cohorte evaluada por Lumlertgul *et al.* se evaluaron los desenlaces de pacientes con COVID-19 crítico a 90 días, encontrando la dependencia a diálisis del 5% al egreso hospitalario de los 222 sobrevivientes, y de 8 pacientes (4%) a los 90 días. La recuperación de la función renal en esta cohorte se objetivó que el 81.6% de los pacientes recuperó la función renal a los 90 días, y cerca del 90.9% mostró recuperación de la función renal a los tres meses de seguimiento, mientras que el 16% de la cohorte desarrolló enfermedad renal crónica.[24]

Nuestro estudio encontró una dependencia a diálisis posterior a LRA inducida por COVID-19 en el 18.6% de los participantes, con una mayor frecuencia en aquellos con LRA KDIGO 3. Asimismo, se observó que aquellos pacientes sobrevivientes sin recuperación renal tenían valores más elevados de creatinina sérica, encontrando en este subgrupo de pacientes lesión renal aguda KDIGO 3 persistente.

En el estudio de cohorte de Roushani *et al.* se evaluó a 271 pacientes con diagnóstico de lesión renal aguda que requirieron manejo con terapia renal sustitutiva, y se encontró que los pacientes con nivel socioeconómico bajo presentaron una mortalidad de 64%, con supervivencia del 36%, de los cuales el 18% requirió continuar en sustitución de la función renal.[25] Nuestro estudio no evaluó el estado socioeconómico, ni tampoco analizamos las regiones geográficas de los pacientes convalecientes de nuestra cohorte, lo cual pudiera representar una limitante de nuestro estudio.

También se realizó un estudio de casos y controles conducido por Karadag *et al.* que incluyó a 173 pacientes el grupo de COVID-19, encontrando que del 16.7% del grupo afectado por COVID-19 que requirió estancia en la unidad de cuidados intensivos, el 54.8% desarrollo lesión renal aguda, y necesidad de terapia renal sustitutiva el 7.9%, además de que la tasa de pacientes que requirieron diálisis posterior a la lesión renal aguda fue significativamente mayor que en el grupo control (8.1% frente a 3.4%, $p = 0.045$).[26]

Moledina *et al.* evaluaron la asociación de COVID-19 con LRA después de controlar los factores invariantes en el tiempo al ingreso (características demográficas, comorbilidades) e identificaron que los pacientes con COVID-19 tuvieron más LRA (30.6% frente a 18.2%, diferencia de riesgo absoluto, 12.5% [IC95: 10.6%-14.3%%]) y LRA que requirió terapia renal sustitutiva (8.5 % frente a 3,6 %) y menores tasas de recuperación de LRA (58% frente a 69.8%).[27]

Nuestro estudio tiene como limitante la falta de grupo control de pacientes con COVID-19 grave sin lesión renal aguda al ingreso hospitalario, para valorar la dependencia a diálisis posterior. Sin embargo, este estudio tiene como finalidad reportar lo acontecido en nuestro medio, detectando los factores que predicen la dependencia a diálisis posterior a la lesión renal aguda a los 90 días. Además, este estudio persigue la finalidad de optimizar la detección temprana de aquellos pacientes con riesgo potencial de desarrollar lesión renal aguda, a la par de mejorar su inclusión a la sustitución renal en caso de requerirlo, ya que esto conlleva mayor número de complicaciones y dificulta su adecuación. El inicio de la terapia renal sustitutiva temprana aún es motivo de controversia en la nefrología, esta terapia se recomienda en aquellos que cursen con criterios de inicio de sustitución, y el estudio previamente citado no tenía como objetivo evaluar el beneficio del inicio de la terapia renal sustitutiva.

De nuestros hallazgos destacamos el comportamiento de la variable hipertensión arterial como protector, esto pudiese explicarse ya que existe la hipótesis de que los pacientes con diabetes e hipertensión, que son tratados con

moduladores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS) tienen un mayor riesgo de COVID-19, ya que eleva la concentración de enzima convertidora de angiotensina 2.[28] Sin embargo, el estudio de Flannery *et al.*, que incluyo a 707 pacientes que recibieron inhibición de RAS antes de la admisión (frente a los que no la recibieron), tenían más LRA en estadio 3 (40.1 % frente a 28.7%; $p = 0.008$) y alcanzaron con mayor frecuencia LRA en estadio 3 durante la primera semana (49.8% frente a 41.1%, $p = 0.047$). En un modelo de regresión multinomial ajustado, los pacientes que recibieron inhibición de RAS (frente a los que no) tenían un mayor riesgo relativo de presentar LRA en estadio 3 al ingreso (frente a referencia de LRA en estadio 1) (OR: 2.32, IC95%: 1.50-3.59). Se observaron hallazgos similares en un análisis emparejado por puntaje de propensión.[29]

Sin embargo, se han evaluado las múltiples interacciones del sistema RAS, donde no todo está escrito, y depende de la interacción del paciente con las concentraciones para tener o no un rol sinérgico en la aparición de lesión renal aguda,[30] que quizá pueda ser dilucidado en un modelo *in vitro*. Desafortunadamente, nuestro estudio no evaluó las concentraciones séricas ni las características de los receptores de la ECA.

Conclusiones

En este estudio identificamos como factores de riesgo asociados a la dependencia a hemodiálisis: el sexo masculino, vivir con diabetes mellitus tipo 2, presentar obesidad y la enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación auricular, síndrome coronario crónico).

Agradecimientos

Dedicado a nuestros pacientes aquejados por esta entidad clínica. Este estudio es parte de la tesis de Maestría de Ciencias de la Salud del IPN y el IMSS.

Este estudio se realizó bajo la tutela de CAIC del IMSS.

Conflicto de intereses: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado ninguno relacionado con este artículo

Responsabilidades éticas: protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: los autores declaran que hemos seguido los protocolos pautados por IMSS acerca del trabajo y la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Referencias

1. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. BMJ [Internet]. 2021 [citado el 20 de enero de 2023];372:n436. Disponible en: https://www.bmj.com/content/372/bmj.n436
2. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2020 [citado el 20 de enero de 2023];31(6):1157-65. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345702/
3. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Crit Care [Internet]. 2020 [citado el 20 de enero de 2023];24(1):356. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32552872/
4. Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. BMJ Open [Internet]. 2020;10(11):e042573. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042573
5. Alfano G, Ferrari A, Fontana F, Mori G, Magistroni R, Meschiari M, et al. Incidence, risk factors and outcome of acute kidney injury (AKI) in patients with COVID-19. Clin Exp Nephrol [Internet]. 2021;25(11):1203-14. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s10157-021-02092-x
6. Mogga P, Venkatraman S, Rajagopalan U, Rajagopalan P, Radhan P, Maithrayie K, et al. Correlation of AKI with risk factors, ventilatory support, renal replacement therapy in a cohort of COVID-19 patients. Indian J Nephrol [Internet]. 2022; 32(4):348-58. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/ijn.ijn_350_21
7. Sullivan MK, Lees JS, Drake TM, Docherty AB, Oates G, Hardwick HE, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 from the ISARIC WHO CCP-UK Study: a prospective, multicentre cohort study. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2022 [citado el 20 de enero de 2023];37 (2):271-84. Disponible en: https://academic.oup.com/ndt/article/37/2/271/6400122
8. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, et al. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: A comparison study. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2020;31(9):2145-57. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020040509
9. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. Eur Heart J [Internet].

2021; 42(23):2270-9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1103
10. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2020; 16(12):747-64. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5
11. Chávez-Íñiguez JS, Cano-Cervantes JH, Maggiani-Aguilera P, Lavelle-Góngora N, Marcial-Meza J, Camacho-Murillo EP, et al. Mortality and evolution between community and hospital-acquired COVID-AKI. PLoS One [Internet]. 2021;16(11): e0257619. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0257619
12. Martínez-Rueda AJ, Álvarez RD, Méndez-Pérez RA, Fernández-Camargo DA, Gaytan-Arocha JE, Berman-Parks N, et al. Community- and hospital-acquired acute kidney injury in COVID-19: Different phenotypes and dismal prognosis. Blood Purif [Internet]. 2021;50(6):931-41. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1159/000513948
13. Hernández-Rivera J-C-H, Silva-Rueda R-I, Salazar-Mendoza M, Pazos-Pérez F, Pérez-López M-J, Bermúdez-Aceves L, et al. COVID-19 generalidades y enfermedad renal. Artículo de revisión. Gac médica Bilbao [Internet]. 2021 [citado el 20 de enero de 2023];118(2):143-59. Disponible en: http://www.gacetamedicabilbao.eus/index.php/gacetamedicabilbao/article/view/849
14. Hsu CM, Gupta S, Tighiouart H, Goyal N, Faugno AJ, Tariq A, et al. Kidney recovery and death in critically ill patients with COVID-19-associated acute kidney injury treated with dialysis: The STOP-COVID cohort study. Am J Kidney Dis [Internet]. 2022;79(3):404-416.e1. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.11.004
15. Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. Ciudad de México, México: Secretaría de Salud; 2021. Disponible en:https://coronavirus.gob.mx/wpcontent/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19_ConsensoInterinstitucional_2021.08.03.pdf
16. Summary of recommendation statements section 1: Introduction and methodology. (n.d.). Kdigo.org. Retrieved December 28, 2022, from https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf
17. Vijayan A, Abdel-Rahman EM, Liu KD, Goldstein SL, Agarwal A, Okusa MD, et al. Recovery after critical illness and acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2021;16(10):1601-9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2215/CJN.19601220
18. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden Disease Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME (2019).
19. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet [Internet]. 2020;395(10223):497-506. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
20. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2010;87(1):4-14. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007
21. Ma C-X, Ma X-N, Guan C-H, Li Y-D, Mauricio D, Fu S-B. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2022;21(1):74. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12933-022-01516-6
22. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. Diabetes Metab Syndr [Internet]. 2020;14(4):535-45. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044
23. Flythe JE, Assimon MM, Tugman MJ, Chang EH, Gupta S, Shah J, et al. Characteristics and outcomes of individuals with pre-existing kidney disease and COVID-19 admitted to intensive care units in the United States. Am J Kidney Dis [Internet]. 2021;77(2):190-203.e1. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.003
24. Lumlertgul N, Pirondini L, Cooney E, Kok W, Gregson J, Camporota L, et al. Acute kidney injury prevalence, progression and long-term outcomes in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. Ann Intensive Care [Internet]. 2021;11(1):123. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s13613-021-00914-5
25. Roushani J, Thomas D, Oliver MJ, Ip J, Tang Y, Yeung A, et al. Acute kidney injury requiring renal replacement therapy in people with COVID-19 disease in Ontario, Canada: a prospective analysis of risk factors and outcomes. Clin Kidney J [Internet]. 2022;15(3):507-16. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfab237
26. Karadag S, Ozturk S, Arici . Post-COVID-19 outcomes of non-dialysis dependent chronic kidney disease patients: a national, multicenter, controlled study [published online ahead of print, 2022 Aug 11]. Int Urol Nephrol. 2022;1-10 Nih.gov. [citado el 20 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9366804/
27. Moledina DG, Simonov M, Yamamoto Y, Alausa J, Arora T, Biswas A, et al. The association of COVID-19 with acute kidney injury independent of severity of illness: A multicenter cohort study. Am J Kidney Dis [Internet]. 2021;77(4):490-499.e1. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.12.007
28. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie J, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. Circ Res [Internet]. 2020 [citado el 23 de enero de 2023];126 (12):1671-81. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302265/
29. Flannery AH, Kiser AS, Behal ML, Li X, Neyra JA. RAS inhibition and sepsis-associated acute kidney injury. J Crit Care [Internet]. 2022 [citado el 23 de enero de 2023];69 (153986):153986. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35085853/
30. Xu C, Chen Y, Yu J. Foe and friend in the COVID-19-associated acute kidney injury: an insight on intrarenal renin-angiotensin system. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) [Internet]. 2022 [citado el 23 de enero de 2023];54(1):1-11. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130610/

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Factores asociados para prediabetes en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana

Associated factors for prediabetes in patients with human immunodeficiency virus

Yeimmy Zuyenn Jiménez-Villalba[1,2a], Eduardo Osiris Madrigal-Santillán[2b], Baldomero José Gregorio González-Virla[3c], Luis Angel Iniestra-Frías[4d], Verónica Durán-Gómez[1e]

Resumen

Introducción: la enfermedad por VIH ha pasado de ser un padecimiento mortal a uno con complicaciones metabólicas. En la Ciudad de México se desconocen los factores asociados para prediabetes en esta población, investigarlo es relevante para mejorar su calidad de vida.
Objetivo: determinar los factores con asociación de riesgo para prediabetes en personas que viven con VIH.
Material y métodos: estudio transversal-analítico, retrospectivo. Se revisaron expedientes de pacientes que viven con VIH, registrándose los factores de exposición y la concentración de glucosa en ayuno. Se incluyeron pacientes de 18 a 65 años, en tratamiento antirretroviral coformulado, sin ajuste de tratamiento antirretroviral en los últimos dos años, con IMC de 18.5-40 kg/m^2.
Resultados: se incluyeron 148 pacientes, 68 presentaron prediabetes. Los factores con asociación de riesgo que se identificaron son: edad mayor de 60 años (OR: 9.48, IC95%: 1.68-40.13), tratamiento con Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabina (OR: 9.28, IC95%: 2.55-33.74) y tiempo de tratamiento antirretroviral mayor de 12 meses (OR: 2.53, IC95%: 0.912-7.041).
Conclusión: la prevalencia de prediabetes en personas que viven con VIH es del 46%. El principal factor asociado fue el consumo de Atripla. Este estudio tiene relevancia clínica ya que permitirá implementar estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de prediabetes con la finalidad de reducir la morbimortalidad asociada.

Abstract

Introduction: HIV disease was transformed from a fatal condition to one with metabolic complications. In Mexico City, the associated factors for prediabetes in this population are unknown; investigating it is relevant to improve their quality of life.
Objective: To determine the risk association factors for prediabetes in people living with HIV.
Material and methods: Cross-analytical, retrospective study. Records of patients living with HIV were reviewed, exposure factors and fasting glucose concentration were recorded. Patients from 18 to 65 years of age were included, on co-formulated antiretroviral treatment, without adjustment of antiretroviral treatment in the last two years, with a BMI of 18.5-40 kg/m^2.
Results: 148 patients were included, 68 presented prediabetes. The factors with risk association that were identified are: age over 60 years (OR 9.48, 95% CI 1.68-40.13), treatment with Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabine (OR 9.28, 95% CI 2.55-33.74) and treatment time antiretroviral older than 12 months (OR 2.53, 95% CI .912-7.041).
Conclusion: The prevalence of prediabetes in people living with HIV is 46%. The main associated factor was the consumption of Atripla. This study has clinical relevance since it will allow the implementation of prevention, diagnosis and treatment strategies for prediabetes in order to reduce associated morbidity and mortality.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 27 “Dr. Alfredo Badallo García”, Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México
[2]Instituto Politécnico Nacional, Unidad de Posgrado, Escuela Superior de Medicina. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Endocrinología. Ciudad de México, México
[4]Instituto Politécnico Nacional, Dirección y Centros de Lenguas Extranjeras, Plantel Santo Tomas. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-4775-8797[a], 0000-0001-7254-6350[b], 0000-0001-6924-2209[c], 0000-0002-9226-6572[d], 0000-0003-2646-8421[e]

Palabras clave
Fármacos Anti-VIH
Seroprevalencia de VIH
Estado Prediabético
Medidas de Asociación
Estudios Transversales

Keywords
Anti-HIV Agents
HIV Seroprevalence
Prediabetic State
Measures of Association
Cross-Sectional Studies

Fecha de recibido: 23/12/2022

Fecha de aceptado:09/02/2023

Comunicación con:
Yeimmy Zuyenn Jiménez Villalba
yeimmyzuyenn@gmail.com
55 8262 5573

Cómo citar este artículo: Jiménez-Villalba YZ, Madrigal-Santillán EO, González-Virla BJG *et al.* Factores asociados para prediabetes en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S380-6. doi: 10.5281/zenodo.8319825

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La llegada a México en 1996 de la terapia antirretroviral altamente activa modificó la historia natural de la enfermedad por VIH,[1] convirtiéndola en una enfermedad crónica con potenciales complicaciones metabólicas como: hiperglucemia y resistencia a la insulina, con el consiguiente incremento del riesgo de generarse prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los primeros casos de DM2 se relacionaron con el consumo de inhibidores de proteasa (IP),[2] como ritonavir,[3] indinavir, nelfinavir, lopinavir y saquinavir,[4] reportándose casos incidentes de DM2 a los 12 meses tras el inicio del tratamiento.[5] En estudios *in vitro*[6] se ha demostrado que los IP bloquean la actividad del transportador de glucosa.[4] Asimismo, los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), como zidovudina/lamivudina,[7] estavudina y didanosina,[8] están asociados con resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes. Otros factores de riesgo identificados para prediabetes en personas que viven con VIH son: la replicación viral[9] y la coinfección por virus de hepatitis C (VHC).[9] Diversos estudios han establecido el papel de los IP e ITIAN con resistencia a la insulina en pacientes que viven con VIH. Sin embargo, la información actual no nos muestra el efecto de los antirretrovirales coformulados (Biktarvy, Atripla, Triumeq), así como el papel de otros factores de riesgo que están asociados con el desarrollo de prediabetes en personas sin VIH.

La hipótesis que se genera es que la prevalencia de prediabetes en personas que viven con VIH en la Ciudad de México es del 46%,[10] y se asocia, principalmente, al consumo de tratamiento antirretroviral coformulado. El presente estudio tiene como objetivo general determinar la prevalencia de prediabetes en personas que viven con VIH y relacionar los factores con asociación de riesgo más comunes que se presentan para esta condición.

Material y métodos

Estudio observacional, retrospectivo, transversal-analítico, llevado a cabo en la Clínica de VIH en el Hospital General de Zona No. 27 “Alfredo Badallo García” del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México. Se revisaron 20 a 30 expedientes de lunes a viernes durante un período de seguimiento por conveniencia de seis meses (noviembre 2021 a abril 2022). De los expedientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad se obtuvo un solo registro de forma retrospectiva de los factores con posible asociación de riesgo y la concentración de glucosa en ayuno.

Los criterios de inclusión fueron: sexo indistinto, edad de 18 a 65 años, pacientes que viven con VIH en tratamiento antirretroviral coformulado (Biktarvy, Triumeq, Atripla), índice de masa corporal de 18.5-40 kg/m^2.

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, tuberculosis, neumocistosis, toxoplasmosis e infección por citomegalovirus; así como aquellos que presentaban: embarazo, tasa de filtrado glomerular menor de 60 mL/min, antecedentes de consumo de esteroides en los últimos seis meses, trimetoprim-sulfametoxazol y antipsicóticos atípicos, además de otras condiciones asociadas con la resistencia a la insulina como: síndrome de ovario poliquístico, enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico, lipodistrofia, antecedente de pancreatitis y enfermedad por Covid-19.

Se eliminaron los expedientes con datos perdidos de: glucosa alterada en ayuno, peso, talla, tipo de tratamiento antirretroviral, carga viral y determinación de anticuerpos VHC. Se definió prediabetes como la determinación única de glucosa alterada en ayuno (100-125 mg/dL),[11] se obtuvo de los laboratorios más actualizados registrados en el expediente clínico. El control de los sesgos de selección y confusión se llevó a cabo mediante el análisis estadístico multivariado. Se realizó el cálculo para el tamaño de muestra mediante la fórmula de evento por variable (k/p*10), asumiendo una prevalencia de prediabetes en VIH del 46%,[10] considerando seis principales factores de riesgo (edad mayor de 60 años, coinfección por virus de hepatitis, tiempo de diagnóstico con VIH, tratamiento antirretroviral coformulado, tiempo de tratamiento antirretroviral y carga viral detectable), obteniendo un total de 130 pacientes, requiriendo 10 eventos por variable, incluido en el modelo de regresión logística múltiple ajustado para el desenlace.

Análisis estadístico

Se calculó la prevalencia. Las variables cualitativas (prediabetes, sexo, antecedentes heredofamiliares para diabetes, hipertensión arterial sistémica, VHC, tabaquismo, sedentarismo, consumo de estatinas, tratamiento antirretroviral coformulado, carga viral) se presentaron en frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas (edad, circunferencia abdominal, índice de masa corporal, glucosa en ayuno, colesterol HDL y triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL y CD4) se presentaron en medianas y rangos intercuartílicos. Se consideró la presencia de prediabetes como la variable dependiente y se contrastó con los posibles factores de riesgo (variables independientes). En las variables cuantitativas se aplicó la prueba *U* de Mann-Whitney; mientras que en las variables cualitativas se utilizó Chi cuadrada de Pearson (AHF, tabaquismo), Fisher (sexo, HAS, VHC, consumo de estatinas, carga viral VIH, tipo de ejercicio) y asociación lineal por lineal (tratamiento antirre-

troviral coformulado). Se aplicó prueba de Chi cuadrada para el cálculo de razón de momios (OR) con intervalos de confianza del 95%. Se realizaron modelos de regresión logística múltiple, eligiendo el modelo que mejor explicara la presencia de prediabetes, de acuerdo con el coeficiente de determinación, porcentaje de clasificación y parsimonia. La investigación médica cumple con los principios éticos para la protección de los sujetos humanos en investigación médica reportados en el Informe Belmont y la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.[12] Asimismo, cuenta con la aprobación por parte del Comité de Ética e Investigación locales del Instituto Mexicano del Seguro Social, con el siguiente número de registro institucional de proyecto: R-2021-3601-234.

Resultados

Se incluyeron en total 148 pacientes, los cuales presentaron las siguientes características (cuadro I): 143 hombres (96.6%); mediana de edad: 38 años (RIC: 33.46); mediana de tiempo de diagnóstico con VIH: 5 años (RIC: 3.9); mediana de tiempo con tratamiento antirretroviral: 24 meses; 112 participantes (75.7%) tenían prescrito bictegravir/tenofovir/emtricitabina; 20 participantes (13.5%) efavirenz/tenofovir/emtricitabina y 16 participantes (10.8%) dolutegravir/abacavir/lamivudina; 9 pacientes (6.1%) contaban con el diagnóstico de coinfección por virus de hepatitis C; 9 pacientes (6.1%) presentaron carga viral para VIH detectable, y 68 (prevalencia de 46%) presentaron prediabetes.

Los 68 pacientes que viven con VIH y prediabetes presentaron las siguientes características: mediana de glucosa en ayuno: 105 mg/dL (RIC: 103.107, *p* 0.000); 67 hombres (98.5%, *p* 0.218); mediana de edad: 42 años (RIC: 36.50, *p* 0.000); mediana de tiempo de diagnóstico con VIH: 5 años (RIC: 3.9, *p* 0.289); mediana de tiempo de tratamiento antirretroviral: 24 meses (RIC: 24.48, *p* 0.000); coinfección por virus de hepatitis C: 3 (4.4%, *p* 0.508); carga viral detectable: 6 pacientes (8.8%, *p* 0.302); consumo de Bictegravir/Tenofovir/Emtricitabina: 45 pacientes (66.2%, *p* REF); consumo de Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabina: 17 pacientes (25%, *p* 0.000); consumo de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina: 6 pacientes (8.8%, *p* 0.420); antecedentes heredofamiliares para DM2: 17 pacientes (25%, *p* 0.075); hipertensión arterial sistémica: 1 paciente (1.5%, *p* 1); tabaquismo: 12 pacientes (17.6%, *p* 0.039); sedentarismo: 48 pacientes (70.6%, *p* 0.589); consumo de estatinas: 0 pacientes; IMC normal: 26 pacientes (38.2%, *p* REF), sobrepeso: 25 pacientes (36.8%, *p* 0.31); obesidad grado 1: 14 pacientes (20.6%, *p* 0.46), obesidad grado 2: 2 pacientes (2.9%); obesidad grado 3: 1 paciente (1.4%).

Cuadro I Características basales sociodemográficas de la población con VIH y de la población con VIH y prediabetes

Características demográficas	Total *n* = 148 *n* (%)	Prediabetes *n* = 68 *n* (%)	*p*
Hombre**	143 (96.6)	67 (98.5)	0.218
Edad, mediana, (*p* 25/75), años****	38 (33.46)	42 (36.50)	0.000
Tiempo de diagnóstico con VIH, mediana, (*p* 25/75), años****	5 (3.9)	5 (3.9)	0.289
Tiempo con tratamiento antirretroviral, mediana, (*p* 25/75), meses****	24 (24.24)	24 (24.48)	0.000
Coinfección por virus de hepatitis C**	9 (6.1)	3 (4.4)	0.508
Antecedentes heredofamiliares de diabetes*	48 (32.4)	17 (25)	0.075
Tabaquismo*	38 (25.7)	12 (17.6)	0.039
Sedentarismo*	103 (69.6)	482 (70.6)	0.589
Carga viral detectable*	9 (6.1)	6 (8.8)	0.302
Tratamiento antirretroviral***			
Biktarvy	112 (75.7)	45 (66.2)	REF
Atripla	20 (13.5)	17 (25)	0.000
Triumeq	16 (10.8)	6 (8.8)	0.420
Circunferencia abdominal, mediana, (*p* 25/75), cm****	90 (80.92)	90 (80.92)	0.738
Colesterol HDL, mediana, (*p* 25/75), mg/dL****	42 (36.48)	40 (33.44)	0.023
Triglicéridos, mediana, (*p* 25/75), mg/dL****	156 (114.214)	177 (117.234)	0.055

*Chi cuadrada de Pearson
**Chi cuadrara de Fisher
***Asociación lineal por lineal
****U de Mann-Whitney

Las siguientes variables se describieron en mediana y rangos intercuartílicos: circunferencia abdominal: 90 cm (RIC: 80.92, *p* 0.738); colesterol total: 168 mg/dL (RIC: 139.197, *p* 0.595); colesterol HDL: 40 mg/dL (RIC: 33.44, *p* 0.023); colesterol LDL: 90 mg/dL (RIC: 70.107, *p* 0.460); triglicéridos: 177 mg/L (RIC: 117.234, *p* 0.055).

En el cálculo de los OR (IC95%) las variables que resultaron con asociación de riesgo, estadísticamente significativas fueron: edad mayor de 60 años (5.94, IC: 1.23-28.56); consumo de Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabina (2.11, IC: 1.58-2.83) y tiempo de tratamiento antirretroviral mayor de 12 meses (2.9, IC: 1.14-7.37).

En la figura 1 se muestran las variables que en conjunto representaron un coeficiente de determinación de 0.320 y porcentaje de clasificación 70.9%. Las variables que resultaron estadísticamente significativas son: carga viral detectable (Exp B: 5.79, IC95%: 1.04-32.23), edad mayor de 60 años (Exp B: 13.03, IC95%: 2.14-79.21), hipertensión arterial sistémica (Exp B: 13.03, IC95%: 2.14-79.21), tiempo de tratamiento antirretroviral mayor de 12 meses (Exp B: 3.84, IC95%: 1.19-12.42), consumo de Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabina (Exp B: 8.55, IC95%: 2.26-32.29).

En la figura 2 se ajustó por 6 variables: carga viral detectable, edad mayor de 60 años, tiempo de tratamiento antirretroviral, consumo de Atripla, triglicéridos y circunferencia abdominal mayor de 90 cm (R^2: 0.294 y porcentaje de clasificación: 69.6%). Las variables con asociación de riesgo estadísticamente significativas fueron: edad mayor de 60 años (Exp B: 11.46, IC95%: 2.06-63.81), consumo de Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabina (Exp B: 9.67, IC95%: 2.61-35.81), carga viral detectable (Exp B: 5.6, IC95%: 1.01-31.18) y tiempo de tratamiento antirretroviral mayor de 12 meses (Exp B: 3.6, IC95%: 1.15-11.31).

En la figura 3 se obtuvieron las siguientes variables estadísticamente significativas: edad mayor de 60 años (Exp: 9.67, IC95%: 1.87-50.07), consumo de Efavirenz/Tenofovir/

Figura 1 Modelo multivariado no ajustado de factores de riesgo para prediabetes en consultantes que viven con VIH

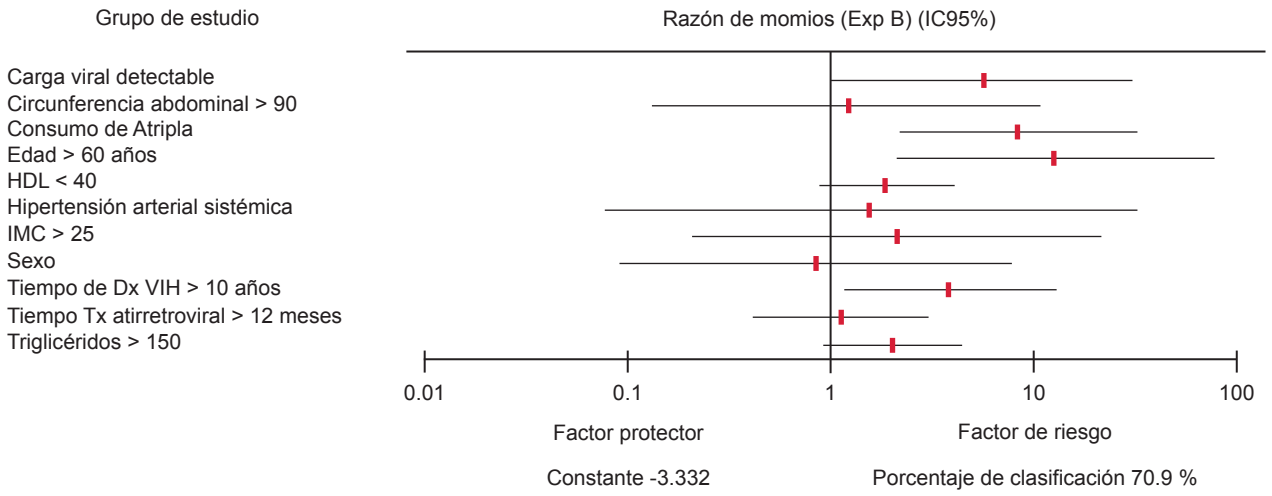
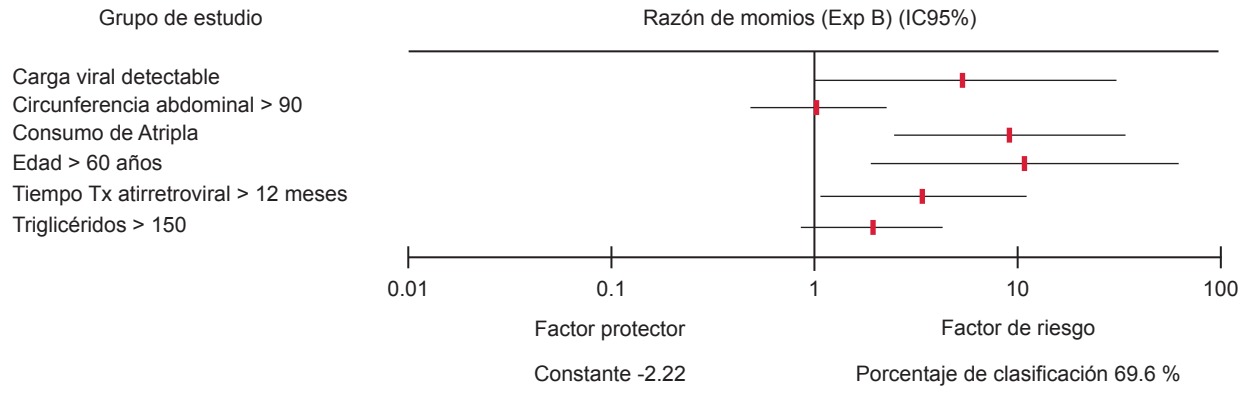


Figura 2 Primer modelo multivariado ajustado para predecir prediabetes en consultantes que viven con VIH



Emtricitabina (Exp B: 9.34, IC95%: 2.56-34.11), tiempo de tratamiento antirretroviral mayor de 12 meses (Exp B: 3.51, IC95%: 1.12-11.02).

En la figura 4 se destaca que las variables que continúan con una asociación de riesgo con intervalos de confianza estadísticamente significativos son: edad mayor de 60 años (Exp B: 9.48, IC95%: 1.87-48.03) y consumo de Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz (Exp B: 9.28, IC95%: 2.55-33.77).

Discusión

La prevalencia encontrada de 46% de prediabetes en las personas que viven con VIH es mayor que la reportada en la población general que vive sin VIH en la Ciudad de México (39.2%).[13] Es necesario reconocer que, además de los factores de riesgo ya conocidos para prediabetes, como los antecedentes heredofamiliares para diabetes, edad mayor de 45 años, etnia (latinos), sobrepeso, obesidad, sedentarismo y dislipidemia, las personas que viven con VIH presentan un riesgo cuatro veces mayor asociado al consumo de tratamiento antirretroviral (IP, ITIAN, ITINN).[14] En cambio, en países como Etiopía la prevalencia es mucho mayor (56%),[15] lo cual se explica por la tasa alta de prevalencia (73%) con desnutrición proteico-calórica y la accesibilidad a esquemas de tratamiento antirretroviral de menor costo, como los inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (efavirenz, nevirapina), ambos factores asociados con la resistencia a la insulina e hiperglucemia.

El diagnóstico de prediabetes se realizó mediante la determinación única de glucosa en ayuno, dado que las directrices internacionales[16,17] y las guías de práctica clínica mexicanas[11] no indican la determinación de hemoglobina glucosilada en el paciente que vive con VIH, puesto que subestima el diagnóstico de prediabetes por defecto de eritropoyesis asociado a anemia ferropénica, por enfermedad crónica o como efecto secundario al consumo del tratamiento antirretroviral (emtricitabina).

Es importante recalcar que, de acuerdo con el Sistema de Vigilancia Epidemiológica, la prevalencia de VIH en la Ciudad de México es de 13.6% (46,969 personas), con el mayor número de casos reportados en hombres (89.7%),[18] esto sustenta la no diferencia de riesgo para prediabetes entre la variable sexo, ya que de los 68 pacientes con prediabetes 67 fueron hombres (Exp B: 2.17, IC95%: 0.21-22.06). También se encontró que la edad mayor de 60 años incrementó el riesgo para prediabetes 8.4 veces (OR: 9.48, IC95%: 1.68-40.13), sin embargo, no se considera un factor de riesgo independiente, ya que la prevalencia de alteraciones en la regulación de la glucosa aumenta en el adulto mayor.[19] Esto se asocia a diversos factores como: ingesta de medicamentos asociados a hiperglucemia como antipsicóticos atípicos, incremento en la adiposidad visceral, disminución en la actividad física asociada a comorbilidades

Figura 3 Segundo modelo multivariado ajustado para predecir prediabetes en consultantes que viven con VIH

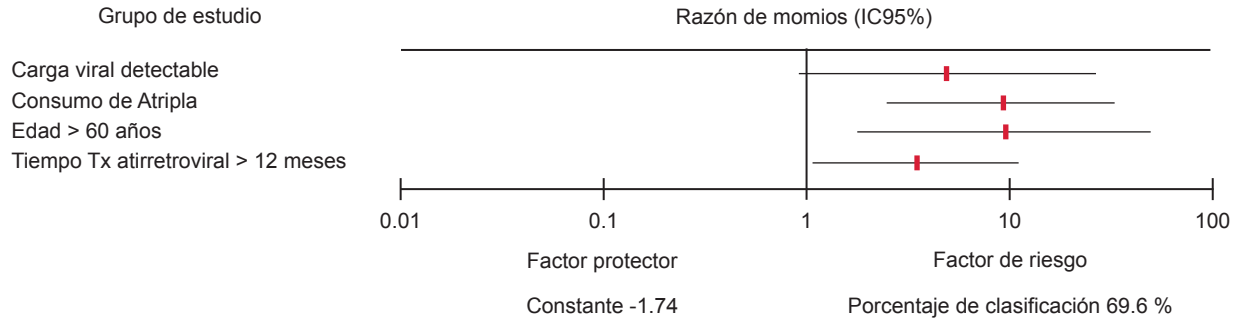
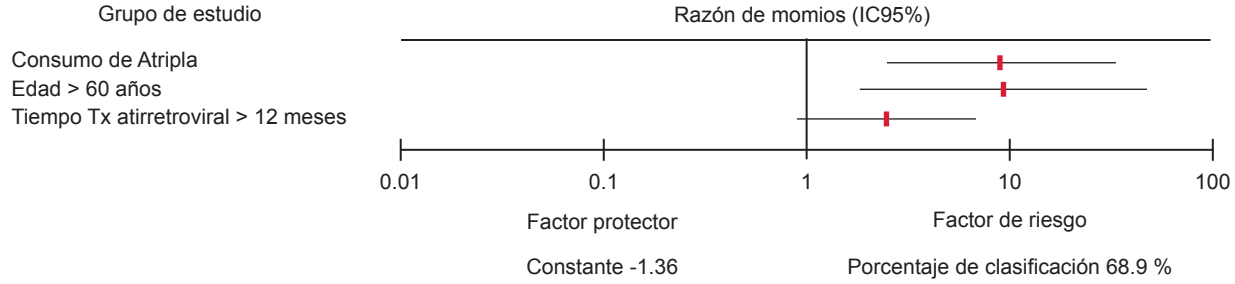


Figura 4 Tercer modelo multivariado ajustado para predecir prediabetes en consultantes que viven con VIH



o síndrome de fragilidad y disminución en la secreción y sensibilidad a la insulina;[20,21] estudios poblacionales indican que a partir de los 30 años de edad la glucosa en ayuno se incrementa 1-2 mg/dL por década.[22,23] Pese a que el OR ajustado de la edad fue estadísticamente significativo, el intervalo de confianza es muy amplio puesto que del tamaño de muestra total solo 11 tenían edad mayor de 60 años, de los cuales 9 presentaron prediabetes. De acuerdo con el Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el sida, durante el tercer trimestre 2022[18] el mayor número de casos notificados de VIH es en el grupo de edad de 20 a 49 años, por lo que en nuestra población la mediana de edad fue de 38 años (RIC: 33.46 años).

Existen diversos medicamentos que se asocian con glucosa alterada en ayuno en consultantes que viven con VIH, tales como: corticoesteroides, sulfas, antipsicóticos y uso de antirretrovirales, sobre todo el consumo de inhibidores de proteasa,[24,25] así como los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos.[26] En nuestro estudio la ingesta de Atripla incrementó el riesgo 8.28 veces para esta condición (OR: 9.28, IC95%: 2.55-33.74). Atripla es un tratamiento coformulado por Efavirenz (600 mg)/Tenofovir (300 mg)/Emtricitabina (200 mg), son pocos los estudios observacionales que identifican el Efavirenz como factor de riesgo para prediabetes;[27] sin embargo, ha sido implicado con resistencia a la insulina, cambios en el metabolismo de la glucosa y riesgo de diabetes mellitus,[15,14] al bloquear el transportador de glucosa 4.

Las variables incluidas en nuestro modelo multivariado (edad mayor de 60 años, consumo de Atripla y duración del tratamiento antirretroviral mayor de 12 meses) solo explican el 24% del riesgo para presentar prediabetes en consultantes que viven con VIH, con un porcentaje de correcta clasificación del 68.9%, esto se explica porque nuestro modelo no analizó otras posibles variables asociadas con glucosa alterada en ayuno, tal como consumo de alcohol, lipodistrofia, ingesta de inhibidores de proteasa y otras comorbilidades, como hígado graso no alcohólico.

Nuestros resultados solo pueden ser extrapolables en las poblaciones que tengan características similares a la incluida en nuestro estudio, pues al tratarse de un estudio transversal retrospectivo no permite establecer causalidad (factores de riesgo) entre los diferentes factores de exposición y glucosa alterada en ayuno, por lo que se requieren estudios longitudinales que permitan incrementar la fuerza de asociación y reducir los sesgos de selección, información y confusión inherentes a los estudios transversales.

La relevancia clínica de la detección de prediabetes en pacientes que viven con VIH radica en el hecho de que se trata de un factor de riesgo para diabetes, así como para sus complicaciones micro y macrovasculares, por lo que es necesario que el médico internista, el médico familiar, el médico general y el infectólogo evalúen los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral con Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabina mediante la realización de estudios de laboratorio para detectar oportunamente alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Asimismo, cabe destacar la importancia de evaluar ajustes de los tratamientos antirretrovirales a esquemas con un perfil metabólico más seguro, como los inhibidores de integrasa (Bictegravir/Tenofovir/Emtricitabina, Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina), los cuales, en nuestro estudio, no se asociaron con glucosa alterada en ayuno. Conocer que existe una prevalencia alta para prediabetes en pacientes que viven con VIH, e identificar los factores asociados, permite implementar estrategias de prevención farmacológicas y no farmacológicas, así como medidas de detección y diagnóstico precoz, y realizar ajustes de tratamiento antirretroviral, con la finalidad de prevenir la presencia de glucosa alterada en ayuno o reducir el riesgo de progresión a diabetes mellitus, sus complicaciones (nefropatía, retinopatía, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca) y el riesgo cardiovascular.

Conclusiones

Finalmente, es importante continuar con el aporte de evidencias sobre la asociación de VIH con alteraciones metabólicas, puesto que después de la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa esta enfermedad potencialmente mortal se transformó en una enfermedad crónica, asociada a alteraciones del metabolismo de la glucosa. En nuestro estudio la prevalencia de prediabetes fue del 46%, asociado principalmente con el consumo de Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz (Atripla). Esto es relevante para la elección adecuada de los tratamientos antirretrovirales con un perfil metabólico seguro (Biktarvy, Triumeq), sin limitaciones en los recursos y costos, con el objetivo de limitar los efectos secundarios y mejorar la calidad de vida de los derechohabientes.

Agradecimientos

Agradecemos al Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Secretaría de Gobernación. Diario Oficial de la Federación [Internet]. México, 2019. <https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5548319&fecha=17/01/2019#gsc.tab=0>
2. Ledergerber, B., Furrer, H., Rickenbach, M., et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV cohort study. Clinical Infectious Diseases.2007;45(1:):111-119. Disponible en: 10.1086/518619.
3. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: A 5-year cohort study. Arch Intern Med. 2000; 160(3):2010-2016. Disponible en: https://doi.org/10.1001/archinte.160.13.2050
4. Spollett GR. Hyperglycemia in HIV/AIDS. Diabetes Spectrum. 2006;19(3):163-166. Disponible en: https://doi.org/10.2337/diaspect.19.3.163
5. Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. Diabetes Care. 2010;33(10):2244-2249. Disponible en: https://doi.org/10.2337/dc10-0633
6. Yan Q, Hruz PW. Direct comparison of the acute in vivo effects of HIV protease inhibitors on peripheral glucose disposal. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40(4):398-403. Disponible en: https://doi.org/10.1097/01.qai.0000176654.97392.c7
7. Blümer RME, van Vonderen MGA, Sutinen J. et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. AIDS. 2008;22(2):227-236. Disponible en: 10.1097/QAD.0b013e3282f33557
8. Samaras K. Prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in HIV-1 infection treated with combined antiretroviral therapy. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2009;50(5):499-505. Disponible en: https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31819c291b
9. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. Annals of Internal Medicine. 2000;(6):1:133-138. Disponible en: 10.1053/jhep.2001.0103306le01
10. Gómez-Candela C, de Cos-Blanco AI, Mateo R, Castro E, Lorenzo A, Polo R. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en el paciente VIH/SIDA. Nutrición Hospitalaria. 2002; 17(3):147-153. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/351108332
11. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guías de Práctica Clínica. México, 2018. Disponible en: https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/718GER.pdf
12. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México, 2014. Disponible en: https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
13. González-Pedraza A, Ponce-Rosas E, Toro-Bellot F. Cuestionario FINDRISC para la detección de diabetes no diagnosticada y prediabetes. Archivos en Medicina Familiar. 2018;20 (1):5-13.
14. Tamiru-Tadesse W, Adankie T, Shibeshi W, et al. Prevalence and predictors of glucose metabolism disorders among People Living with HIV on combination antiretroviral therapy. Plos One. 2022;17(1):1-16. Disponible en: 10.1371/journal.pone.0262604
15 PrayGod G, Changalucha J, Kapiga S, Peck R, Todd J, Filteau S. Dysglycemia associations with adipose tissue among HIV-infected patients after 2 years of antiretroviral therapy in Mwanza: A follow-up cross-sectional study. BMC Infect Dis. 2017;17(1):1-13. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12879-017-2209-z
16. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care. 2021;44(1):s15-s33. Disponible en: https://doi.org/10.2337/dc21-S002
17. Ivers NM, Jiang M, Alloo J, Singer A, Ngui D, Casey CG, et al. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines. Canadian Family Physician. 2019;65(1):14-24. Disponible en: https://www.cfp.ca/content/cfp/65/1/14.full.pdf
18. Secretaría de Salud. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH Informe Histórico de VIH 3er Trimestre 2022. México, 2022. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/782935/InformeHistorico_VIH_DVEET_3erTRIMESTRE2022.pdf> [consulta: 12 dic 2022]
19. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. Hormone and Metabolic Research. 2010;42(01):s3-s36. Disponible en: https://doi.org/10.1055/s-0029-1240928
20. Lerman-Garber I, Rosales-Calderón M. Cambios en la tolerancia a la glucosa en el anciano. Revista de Investigación Clínica. 2010;62(4):312-317. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2010/nn104f.pdf
21. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism. 2003;284(1):371-382. Disponible en: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00366.2002
22. Elahi D, Muller DC. Carbohydrate metabolism in the elderly. Eur J Clin Nutr. 2000;54(3):s112-20. Disponible en: 10.1038/sj.ejcn.1601032
23. Mazza AD. Insulin Resistance Syndrome and Glucose Dysregulation in the Elderly. Clinics in Geriatric Medicine. 2008;24(3):437-54. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cger.2008.03.006
24. Roca B. Trastornos metabólicos relacionados con el VIH y el tratamiento antirretroviral. Anales de Medicina Interna. 2003;20(11):585-593. Disponible en: https://doi.org/10.4321/s0212-71992003001100008
25. Lopez-Alvarenga JC, Martinez DA, Diaz-Badillo A, Morales LD, Arya R, Jenkinson CP, et al. Association of HIV-1 Infection and Antiretroviral Therapy With Type 2 Diabetes in the Hispanic Population of the Rio Grande Valley, Texas, USA. Front Med (Laussane). 2021;8(676979):1-13. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fmed.2021.676979
26. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Insulin resistance and diabetes mellitus in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2004;2(4):241-250. Disponible en: https://doi.org/10.1089/met.2004.2.241
27. Molina MA, Feola PB, Dordelly TM. Alteración del metabolismo de glucosa y lípidos en los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana. Bol Venez Infectol. 2019;30(2):122-130.

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Factores asociados a la dependencia a benzodiacepinas en pacientes con insomnio

Factors associated with benzodiazepines dependence in insomnia patients

Angélica Maravillas-Estrada[1,4a], Ivonne Analí Roy-García[2,4b], Rodolfo Rivas-Ruiz[2c], Eduardo Vilchis-Chaparro[3d]

Resumen

Introducción: el uso de benzodiacepinas como tratamiento para el insomnio puede tener efectos secundarios, como el deterioro de la coordinación que puede provocar caídas en adultos e, incluso, dependencia.
Objetivo: evaluar los factores asociados a la dependencia a benzodiacepinas en pacientes con insomnio.
Métodos: estudio observacional, transversal, prospectivo y analítico, llevado a cabo en el primer nivel de atención. Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de insomnio y prescripción de benzodiacepina. La dependencia se midió con la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional.
Resultados: se incluyeron 107 pacientes, la mediana de edad fue de 67 años, con predominio del sexo femenino (72%), el 74% cursó educación secundaria o más, el 71% tenía más de tres años con diagnóstico de insomnio, el 84% usaba clonazepan. El 54% presentó dependencia. En el análisis bivariado, la escolaridad primaria mostró una razón de momios (RM) de 0.392 (IC95%: 0.15-0.96), p = 0.038; el insomnio clínico moderado y grave RM de 3.618 (IC95%: 1.44-9.08) p = 0.005, y más de tres años de diagnóstico con una RM de 2.428 (IC95%: 1.03-5.71) p = 0.040. En el modelo multivariado, la escolaridad (p = 0.084), los años de diagnóstico (p = 0.062) y la frecuencia de consumo (p = 0.065) obtuvieron una R^2 de 0.13.
Conclusiones: los pacientes con escolaridad primaria mostraron un menor riesgo de presentar dependencia a benzodiacepinas. El riesgo se incrementó en los pacientes con más de tres años de diagnóstico y en aquellos con insomnio moderado y grave.

Abstract

Background: The use of benzodiazepines as a treatment for insomnia can have side effects such as impaired coordination causing falls in adults and even dependence.
Objective: To assess the factors associated with dependence on benzodiazepines in patients with insomnia.
Methods: Observational, cross-sectional, prospective, and analytical study, at the first level of care. Patients older than 18 years with a diagnosis of insomnia and a benzodiazepine prescription were selected. The dependency was measured with the International Neuropsychiatric Interview.
Results: 107 patients were included. Median age 67 years, predominantly female (72%), 74% attended secondary school or more, 71% had more than 3 years of diagnosis, 84% used clonazepam. The 54% presented dependency. In the bivariate analysis, schooling RM 0.392 (95%CI: 0.15-0.96) p = 0.038, moderate and severe clinical insomnia RM 3.618 (95%CI: 1.44-9.08) p = 0.005 and more than 3 years of diagnosis RM 2.428 (95%CI: 1.03-5.71) p = 0.040. In the multivariate model, schooling (p = 0.084), years of diagnosis (p = 0.062) and frequency of consumption (p = 0.065) obtained an R^2 of 0.13.
Conclusions: Primary schooling showed a lower risk of presenting dependence on benzodiazepines. The risk was increased in those with more than 3 years of diagnosis, and in those with moderate and severe insomnia.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 8 “Dr Gilberto Flores Izquierdo”, Departamento de Enseñanza. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Centro de Investigación Educativa y Formación Docente. Ciudad de México, México
[4]Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-4183-3570[a], 0000-0002-1859-3866[b], 0000-0002-5967-7222[c], 0000-0002-4019-9742[d]

Palabras clave
Trastornos del Inicio y del Mantenimiento del Sueño
Benzodiazepinas
Trastornos Relacionados con Sustancias
Estudio Observacional

Keywords
Sleep Initiation and Maintenance Disorders
Benzodiazepines
Substance-Related Disorders
Observational Study

Fecha de recibido: 24/01/2023

Fecha de aceptado: 10/02/2023

Comunicación con:
Angélica Maravillas Estrada
angelicamaravillas@imss.gob.mx
55 5550 6422, extensión 28235

Cómo citar este artículo: Maravillas-Estrada A, Roy-García IA, Rivas-Ruiz R *et al*. Factores asociados a la dependencia a benzodiacepinas en pacientes con insomnio. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S387-94. doi: 10.5281/zenodo.8319759

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

El insomnio es la percepción subjetiva a la dificultad para iniciar o mantener el sueño a pesar de tener la oportunidad para dormir, dando como resultado discapacidad diurna y disminución en la calidad de vida.[1,2]

De un 10 a un 15% de la población general padece insomnio crónico en Estados Unidos.[3] La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino de 2016 encontró que el insomnio afecta al 18.8% de la población mexicana.[4]

El procedimiento de diagnóstico debe incluir una entrevista clínica del historial de sueño, el uso de cuestionarios y diarios de sueño, preguntas sobre salud mental y somática, un examen físico y, en algunos casos, estudios de laboratorio y gabinete.[5] El *Índice de Severidad del Insomnio* (ISI) es un cuestionario breve, sencillo y autoadministrado que evalúa la gravedad y satisfacción del sueño.[6,7]

Los pacientes con insomnio presentan irritabilidad, somnolencia diurna, poca energía, poca motivación, malestar físico y deterioro del funcionamiento cognitivo.[8] El tratamiento no farmacológico incluye: higiene de sueño, terapia cognitiva y entrenamiento de relajación entre otros. El tratamiento farmacológico incluye las benzodiacepinas, estas actúan como ansiolíticos, sedante-hipnótico, anticonvulsivo y son relajantes musculares.[9] La tolerancia se desarrolla si se utilizan durante un período prolongado de tiempo, lo que resulta en un aumento de la dosis y potencial abuso. Se estima que del 2.3% al 18% de los estadounidenses ha abusado de los sedantes y casi el 10% de estas personas cumplen con los criterios de abuso o dependencia.[7,10,11]

La dependencia de sustancias en el DSM-IV consiste en síntomas cognoscitivos, comportamentales y fisiológicos que indican que el individuo continúa consumiendo la sustancia, a pesar de la aparición de problemas significativos relacionados con ella.[12] La entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) fue elaborada por Lecrubier *et al.* en Paris y Sheehan *et al.* en Florida, desde 1992. En México se validó en el año 2000, con una especificidad y sensibilidad del 85% y un valor predictivo positivo de 75%.[13] Se trata de una entrevista estructurada, de breve duración que explora los trastornos psiquiátricos basados en los criterios del DSM-IV y la CIE-10, el apartado K corresponde a *Dependencia de sustancias (no alcohol) en los últimos 12 meses*, y 3 o más respuestas afirmativas en K2 permite hacer el diagnóstico.[14,15]

Las diferencias en el potencial de abuso de los diferentes tipos de benzodiacepinas recaen en la alta afinidad por los lípidos relacionada con el tiempo de efecto del fármaco. Drogas con mayor afinidad y menor vida media corren un mayor riesgo de abuso, tales como el diazepam, alprazolam, clonazepam y lorazepam, mientras que el oxazepam, clorazepato y clordiazepóxido tienen el riesgo más bajo.[10]

Los factores generales asociados con el uso de benzodiacepinas a largo plazo, según estudios previos, incluyen: sexo femenino, edad avanzada, ingresos más bajos, nivel socioeconómico bajo, ser soltero y comorbilidades como depresión, polifarmacia y uso de opiodies.[16,17,18,19]

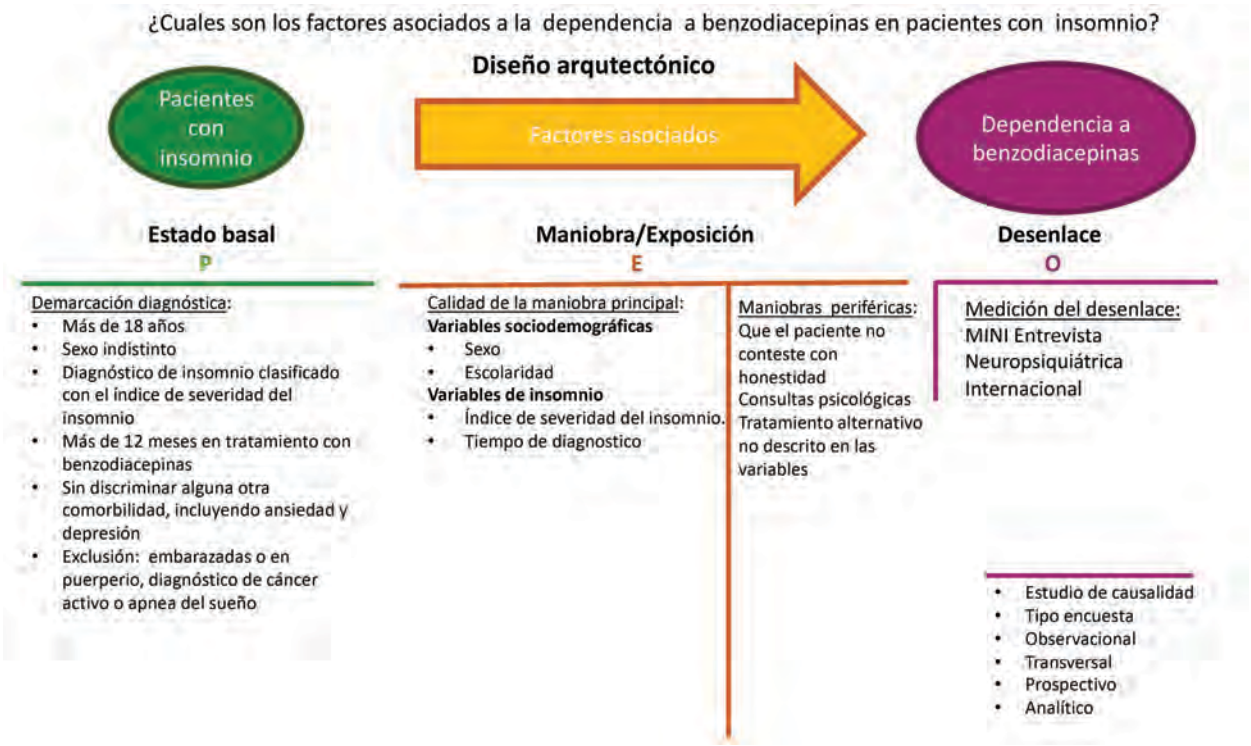
Este estudio tiene como objetivo evaluar los principales factores asociados a la presencia de dependencia a benzodiacepinas en pacientes con diagnóstico de insomnio.

Material y métodos

En la figura 1 se muestra el diseño arquitectónico del presente estudio el cual es observacional, transversal, prospectivo y analítico, realizado en un primer nivel de atención de julio 2021 a diciembre 2022. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de insomnio de 12 meses o más registrado en el Sistema de Información de Medicina Familiar (SIMF) con prescripción de benzodiacepina, derechohabientes de la unidad con vigencia, que aceptaron participar en el estudio firmando el consentimiento informado. Se excluyeron pacientes embarazadas o en puerperio, pacientes con diagnóstico de cáncer activo y pacientes con diagnóstico de apnea del sueño. Se eliminaron cuestionarios con respuestas ilegibles.

Se realizó una hoja de recolección de datos, se aplicó el ISI con una puntuación total de 0 a 28, clasificándolos en dos grupos: de 0-7 = *ausencia de insomnio clínico* y 8-14 = *insomnio subclínico*, y el grupo dos: de 15-21 = *insomnio clínico moderado* y 22-28 = *insomnio clínico grave*. Se aplicó el MINI, en el que tres o más respuestas afirmativas en el apartado K2 de *Dependencia a sustancias* permitían establecer ese diagnóstico. Se consideró como variable dependiente la dependencia a benzodiacepinas y como variables independientes las sociodemográficas: sexo, edad, ocupación, estado civil, escolaridad, consumo de tabaco, consumo de alcohol, uso actual de drogas ilegales, comorbilidades, polifarmacia y uso de medicamentos opioides. Las variables de la patología principal (insomnio) fueron: tiempo de diagnóstico, tipo de benzodiacepina, tiempo de tratamiento, frecuencia de consumo, uso de homeopatía, uso de higiene de sueño, índice de severidad del insomnio. La muestra se calculó mediante la fórmula para una proporción con un alfa de 0.05, una prevalencia esperada de 7.5%[10] y una precisión del 5%, obteniendo una *n* de 107 pacientes, con un nivel de confianza del 95%. El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa informático *Statistical Product and Service Solutions* 25 (SPSSS) para Mac. Se realizó un

Figura 1 Diseño arquitectónico



análisis descriptivo y analítico de la población de estudio, las variables cualitativas se describieron como frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas de libre distribución con mediana y rangos intercuartilares y las variables cuantitativas de distribución normal se describieron con media y desviación estándar. Para evaluar la distribución de las variables se usó la prueba de Kolmogórov-Smirnov, un puntaje < 0.05 se consideró como libre distribución. Para conocer las diferencias de la población de acuerdo con la severidad del insomnio se utilizó la prueba de Chi cuadrada para variables cualitativas y la prueba *U* de Mann-Whitney para variables cuantitativas de libre distribución.[20]

Para conocer los factores asociados a la dependencia a benzodiacepinas se calculó la razón de momios, e intervalo de confianza al 95%. Se realizó un análisis multivariado mediante el modelo de regresión logística múltiple para hacer predicciones con respecto a la variable dependiente. Se tomó como valor de significancia estadística una $p < 0.05$. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación Hospitalaria, con el número de registro R-2022-3605-021.

Resultados

Análisis descriptivo

Se incluyeron en total de 107 participantes, la mediana de edad fue de 67 años, siendo las mujeres el sexo predominante (72% de la población estudiada), el 32% eran empleados y el 67% desempleados, jubilados o pensionados. El 56% eran solteros y 43% casados, el 25.2% de los participantes tenían estudios de educación primaria y el 74.8% de educación secundaria o más. El 87% presentó alguna comorbilidad: 68% diabetes mellitus (DM) y/o hipertensión arterial (HAS) y 63% depresión y/o ansiedad. El 56% usaba más de cinco medicamentos al día para el control de sus enfermedades. Solo el 6.5% afirmó consumir alcohol de manera regular, el 15.9% tenía tabaquismo positivo actual, el 2.8% consumía algún tipo de droga y el 15% usaba opioides. Al analizar las características del insomnio se encontró una mediana de cinco años para tiempo de diagnóstico. Los tipos de benzodiacepinas más comunes fueron: clonazepam (84%), alprazolam (4.7%), diazepam (3.7%), lorazepam (3.7%), bromazepam (1.9%) y otros (1.9%). El tiempo de tratamiento fue de cuatro años, el 18% usaba medicamento homeopático y el 23% practicaba medidas de higiene de sueño.

Análisis bivariado

En el cuadro I se muestran las diferencias de la población de acuerdo con el grado de severidad del insomnio. Se observaron diferencias para las variables de edad, ocupación, uso de opioides y tipo de benzodiacepinas.

En la figura 2 se muestran los factores asociados a la dependencia a benzodiacepinas de los 107 participantes, de los cuales 58 presentaron dependencia a benzodiacepinas por el MINI y 49 no presentaron dependencia a benzodiacepinas, teniendo una prevalencia del 54% de la población estudiada. El 74.1% de los pacientes con dependencia a benzodiacepinas presentaron un consumo diario con una RM de 2.150 (IC95%: 1.44-9.08). La variable de insomnio moderado-grave mostró una RM de 3.62 (IC95%: 1.44-9.08), mientras que la variable de escolaridad primaria se mostró como un factor protector con una RM de 0.392 (IC95%: 0.15-0.96).

En cuanto a la clasificación del Índice de Severidad de Insomnio (ISI), de los participantes con insomnio clínico moderado y grave, el 41.4% presentó dependencia y el 16.3% no, con una *p* significativa de 0.005 y una RM de 3.618 (IC95%: 1.44-9.08) lo que representa un riesgo mayor de presentar dependencia a benzodiacepinas cuando se presenta un insomnio clínico moderado y grave, comparado con el insomnio clínico leve. Esta variable no se ingresó al modelo multivariado por presentar ocho participantes sin dependencia con insomnio moderado y grave.

Análisis multivariado

El análisis multivariado se muestra en el cuadro II, en el cual se incluyeron las variables de escolaridad, tiempo con el insomnio y frecuencia de consumo diario de benzodiacepinas. La variable de más de 3 años de diagnóstico mostró ser un factor de asociación, el resto de las variables incluidas no muestran significancia.

Discusión

La prevalencia de dependencia a benzodiacepinas en nuestro estudio fue del 54%, esta cifra es mayor a la reportada por Maust *et al.*, quienes encontraron en su población una prevalencia del 17.2%,[21] mientras que en el trabajo de

Cuadro I Severidad del insomnio y características basales de la población

Variables sociodemográficas	Ausencia e Insomnio Subclínico (*n* = 75) *n* (%)	Insomnio clínico moderado y grave (*n* = 32) *n* (%)	*p*
Mujer	53 (70.7)	24 (75)	0.648[a]
Edad mayor de 60 años	60 (80)	19 (59.4)	0.026[a]
Ocupación: desempleado, jubilado o pensionado	57 (76)	15 (46.9)	0.003[a]
Escolaridad, secundaria o más	44 (70.3)	25 (78.2)	0.601[a]
DM y/o hipertensión arterial sistémica	52 (69.3)	21 (65.6)	0.706[a]
Depresión y/o ansiedad	45 (60)	23 (71.9)	0.243[a]
Consumo de alcohol	4 (5.3)	3 (9.4)	0.425[b]
Consumo de tabaco	11 (14.7)	6 (18.8)	0.597[a]
Polifarmacia	41 (54.7)	19 (59.4)	0.653[a]
Uso de opioides	7 (9.3)	9 (28.1)	0.013[a]
Variables de insomnio			
Años de diagnóstico, mediana (RIC: 25-75)	4 (2-8)	5 (2 -7.75)	0.840[c]
Más de 3 años de diagnóstico	54 (72)	22 (68.8)	0.734[a]
Tipo de benzodiacepina, clonazepam	67 (89.3)	23 (9)	0.024[a]
Años de tratamiento, mediana (RIC: 25-75)	4 (2-8)	3 (1.25-6.75)	0.406[c]
Más de 3 años de tratamiento	54 (72)	22 (68.8)	0.734[a]
Frecuencia de consumo, diario	51 (68)	20 (62.5)	0.691[d]

[a]Chi cuadrada de Pearson
[b]Prueba exacta de Fisher
[c]*U* de Mann-Whitney
[d]Chi cuadrada de tendencia lineal
RIC: Rangos intercuartilares

Figura 2 Factores asociados a dependencia a benzodiacepinas en pacientes con insomnio

Variables	Con dependencia *n* = 58	%	Sin dependencia *n* = 49	%	Razón de Momios (IC95%)	*p*
Consumo de alcohol.	3	5.17	4	8.16	0,61 (0.13, 2.89)	0.70
Consumo de tabaco.	11	18.96	6	12.24	1.68 (0.57, 4.93)	0.430
Depresión y/o Ansiedad.	40	68.96	28	57.14	1.67 (0.75,3.69)	0.206
Desempleado, jubilado o pensionado.	36	62.06	36	73.46	0.59 (0.26,1.35)	0.210
Diabetes Mellitus y/o Hipertensión Arterial.	41	70.68	32	65.30	1.28 (0.57,2.90)	0.552
Edad mayor de 60 años.	41	70.68	38	77.55	0.70 (0.29,1.68)	0.421
Escolaridad, primaria o menor.	10	17.24	17	34.69	0.39 (0.16,0.96)	**0.038**
Frecuencia de consumo, diario.	43	74.13	28	57.14	2.15 (0.95,4.86)	0.064
Insomnio clínico moderado y grave.	24	41.37	8	16.32	3.62 (1.44,9.08)	**0.005**
Más de 3 años de diagnóstico de insomnio.	46	79.31	30	61.22	2.43 (1.03,5.72)	**0.040**
Más de 3 años de tratamiento con benzodiacepinas.	41	70.68	29	59.18	1.66 (0.75,3.71)	0.212
Polifarmacia.	32	55.17	28	57.14	0.92 (0.43,1.99)	0.838
Sexo mujer.	41	70.68	36	73.46	0.87 (0.37,2.04)	0.750
Soltero, divorciado, separado o viudo.	31	53.44	29	59.18	0.79 (0.37,1.71)	0.551
Tipo de benzodiacepina, Clonazepam.	51	87.93	41	83.67	1.42 (0.48,4.25)	0.527
Uso de opioides.	10	17.24	6	12.24	1.49 (0.50,4.45)	0.470

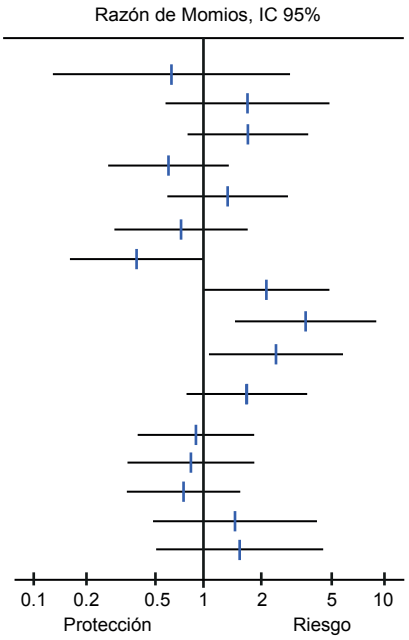


Diagrama de bosque para análisis bivariado. Se muestran en negritas los valores de *p* significativos

Cuadro II Factores asociados a dependencia a benzodiacepinas en pacientes con insomnio

Variables sociodemográficas	*p*	b	EE	RM	IC95%	R^2
Escolaridad: Primaria o menos	0.084	-0.830	0.475	0.044	0.174-1.117	0.135
Tiempo con el insomnio: Más de 3 años de diagnóstico de insomnio.	0.044	0.918	0.456	2.504	1.025-6.118	
Frecuencia de consumo diario de benzodiacepinas	0.065	0.812	0.436	2.251	0.959-5.278	

Regresión logística múltiple. b (beta), EE (error estandarizado), RM (razón de momios), IC 95% (intervalo de confianza al 95%), R^2 (coeficiente de determinación)

Panes *et al.* fue del 31.4%.[22] Esta diferencia de prevalencias entre poblaciones puede deberse a los estados basales de la población, ya que en el primer estudio el número de muestra fue de 86,186 participantes en una encuesta nacional sobre uso de drogas y salud, y en el segundo estudio se usaron 511 registros electrónicos de pacientes con estancia en un hospital psiquiátrico. Aun así, nuestra prevalencia es muy alta posiblemente porque la mayoría llevaba mucho más de cuatro semanas de consumo, lo que indica mayor riesgo de efectos secundarios y más probabilidad de tolerancia y dependencia.

En nuestro estudio identificamos que el sexo mujer fue el más prevalente en un 72%, lo que indica que las mujeres siguen siendo la población que más usa los servicios de salud, tal vez por mayor disponibilidad de tiempo o responsabilidad por su salud. A su vez, están más predispuestas a padecer insomnio por ser una población predominantemente mayor de 60 años, con disminución de niveles de estrógeno, síntomas urinarios (como nicturia) o factores psicosociales (como mayor preocupación por la familia). En el estudio de cohorte de Cook *et al.* se encontró,[23] al igual que en nuestro estudio (RM: 0.871, IC: 0.37-2.03), que las mujeres no tenían mayor probabilidad de tener uso prolongado de benzodiacepinas; por el contrario, en la cohorte CONSTANCES las mujeres tenían un mayor riesgo de tener un uso prolongado de benzodiacepinas con una RM de 1.34 (IC95%: 1.02-1.76).[18]

En cuanto a la edad y la dependencia a benzodiacepinas, Madruga *et al.* detectaron un riesgo más alto para el grupo de 40 a 59 años (RM: 4.0, IC95%: 1.6-9.8, *p* = 0,002) que para los pacientes de 60 años o más (RM: 30.7, IC95%: 1.4-10.0, *p* = 0.009).[24] En el estudio de Cheng *et al.* las probabilidades de uso prolongado fueron mayores para pacientes de 75 a 84 años (RM: 2.32, IC95%: 1.6-4.65) y ≥ 85 años (RM: 3.33, IC95%: 1.25-8.87) frente a < 75 años.[19] Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró una diferencia significativa entre los menores de 59 años y mayores de 60, con una *p* = 0.421; aunque los mayores

de 60 años tuvieron un porcentaje más alto de presencia de dependencia a benzodiacepinas (70.7%), quizá por contar con una muestra con mediana de 68 años y por ser la población adulta la que requiere mayor atención médica por sus comorbilidades. Motivo por lo que los adultos mayores son los más susceptibles a presentar efectos adversos a las benzodiacepinas.

Se encontraron similitudes en cuanto al nivel educativo, tanto en el estudio de Maust *et al.*[21] como en el nuestro, la mayor educación representaba un riesgo para consumir benzodiacepinas, en comparación con los que no tenían estudios con una RM: 1.41 (IC95%: 1.18-1.69) y RM: 0.392 (IC95%: 0.15-0.96), con categoría de referencia de nivel de educación secundaria o más, respectivamente; revelando que quizá el mayor nivel educativo pudiera tener relación con mayor ingreso económico y acceso a comprar el medicamento.

Al igual que en nuestro estudio, en el estudio transversal de Oliveira *et al.* se encontró un porcentaje alto de presencia de depresión (62.3%) y ansiedad (63.6%) en los pacientes con dependencia a benzodiacepinas,[25] que en nuestra población fue del 69%. Lo anterior refleja que los trastornos de ansiedad y depresión se mantienen altos y constantes en los pacientes que cursan con insomnio, ya que suele ser una patología concomitante.

Maust *et al.* encontraron que el uso de alcohol, con una RM de 1.10 (IC95%: 1.00-1.21); tabaco, RM: 1.27 (IC95%: 1.16-1.38); marihuana, RM: 1.81 (IC95%: 1.66-1.98); heroína, RM: 2.92 (IC95%: 1.49-5.75), y opioides, RM: 4.21 (IC95%: 3.66-4.85), se asoció con cualquier uso de benzodiacepinas.[21] En nuestro estudio no encontramos valores significativos de asociación de consumo de alcohol, RM de 0.614 (IC95%: 0.13-2.88) o consumo de tabaco, RM: 1.677 (IC95%: 0.57-4.92); solo tres pacientes declararon consumir marihuana, por lo que no contamos con el valor de uso de drogas, y uso de opioides, RM: 1.493 (IC95%: 0.50-4.45). Al ser una población adulta mayor, su periodo de consumo fue en la etapa adulta joven y se sabe que el consumo de estas sustancias aún se encuentra estigmatizado, por lo que, probablemente, los pacientes no contestaron con sinceridad. Al tener pocos casos reportados no se lograron realizar los cálculos correspondientes de las RM.

En el estudio de Cheng *et al.* se encontró que un factor asociado al uso indebido o dependencia de las benzodiacepinas fueron la intensidad de dolor y el uso concurrente de más de dos veces a la semana de depresores del sistema nervioso central, con una RM de 3.99 (IC95%: 1.34-11.88).[19] En nuestro estudio la frecuencia de consumo fue *diario* en el 74.1% de los pacientes con presencia de dependencia a benzodiacepinas, con una RM de 2.150 y un intervalo de confianza del 95% con tendencia al riesgo de 0.95-4.86, confirmando que el consumo crónico sigue estando presente en estos pacientes desde, posiblemente, el inicio del mismo, aumentando el riesgo de padecer dependencia.

En un estudio realizado en Francia por Panes *et al.* se describe que la duración del tratamiento fue superior a la recomendada en el 34.4% de los tratamientos con hipnóticos,[22] y en nuestro estudio se encontró que un 70.7% de los pacientes con insomnio y dependencia a benzodiacepina tenían más de 3 años de tratamiento, lo cual supera por mucho las indicaciones para tratamiento de insomnio con benzodiacepinas, que es de 2 a 4 semanas;[7] lo anterior posiblemente sea debido a la inercia clínica, a la falta de seguimiento del médico tratante y a las citas subsecuentes alargadas.

Un factor limitante de este estudio fue el tamaño de la muestra, ya que a pesar de que se logró el total de participantes planeado, al realizar el análisis varias variables, como el ISI, consumo de alcohol, tabaco, drogas, uso de opioides y tipo de benzodiacepinas, se quedaron cortos para poder incluirlos en el modelo multivariado.

Al ser instrumentos autoaplicables es posible que algunas de las respuestas se hayan resuelto por deseabilidad social, lo cual puede incrementar el riesgo de presentar un sesgo de detección. No se consideraron algunas maniobras periféricas, como el tratamiento psicológico o el tratamiento alternativo, situaciones que pudieron afectar el desenlace.

Para evitar el sesgo de ejecución se realizó una aplicación adecuada de la maniobra, la investigadora principal participó y capacitó al personal para realizar de manera sistematizada la selección de participantes y la aplicación del cuestionario. No se manipularon los resultados.

El presente estudio nos permite dimensionar el problema que representa la dependencia a las benzodiacepinas, ya que al ser un medicamento predominantemente brindado a los pacientes mayores de 60 años, con polifarmacia y comorbilidades asociadas, se necesita un seguimiento más estrecho en las consultas subsecuentes una vez iniciado el consumo del fármaco, ya que, como se detectó en el estudio, el 65% de los participantes tenían más de tres años consumiendo el medicamento, lo que nos hace reflexionar sobre las razones por las que el paciente continúa tomando la benzodiacepina, a pesar de haber superado el tiempo establecido de tratamiento.

Este estudio detectó que tener estudios superiores a la escolaridad secundaria es un factor de riesgo para la dependencia a benzodiacepinas, por lo que el médico familiar no debe confiarse si el paciente tiene grados superiores de estudio, ya que estos pacientes son los que tienen más

riesgo.

Se pretende y se invita al lector a abrir nuevas líneas de investigación para aumentar el tamaño de muestra e incluir variables como: redes de apoyo, relación médico-paciente, perfil del médico que inició la prescripción, saber si el médico le explicó al paciente los efectos secundarios del medicamento, la duración del tratamiento o si el médico tiene conocimientos actualizados sobre la patología y tratamiento.

Conclusiones

Se identificaron como factores asociados a dependencia a benzodiacepinas: tener más de tres años de diagnóstico de insomnio y presentar insomnio clínico moderado y grave. El consumo diario de benzodiacepinas presentó tendencia al riesgo de desarrollar dependencia. La escolaridad primaria mostró ser un factor protector. Se encontró una prevalencia del 54% en nuestra población para presentar dependencia a benzodiacepinas. Con este estudio se pretende incidir en el lector para cuestionar el tratamiento prolongado de benzodiacepinas, valorar el riesgo-beneficio de seguir otorgando mes con mes este medicamento y así evitar dependencia al fármaco. Se invita a continuar con la línea de investigación aumentando variables y número de participantes.

Agradecimientos

Este estudio es parte de la tesis de Maestría en Ciencias de la Salud del IPN y el IMSS y se realizó bajo la del Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica (CAIC).

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Matheson Eric, Hainer BL. Insomnia: pharmacologic therapy. Am Fam Physician. 2017;96(1):29-35. Disponible en: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0701/p29.html
2. Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlintong, VA.: Asociación Americana de Psiquiatría; 2013. Disponible en: https://www.eafit.edu.co/ninos/reddelaspreguntas/Documents/dsm-v-guia-consulta-manual-diagnostico-estadistico-trastornos-mentales.pdf
3. García-López SJ, Navarro-Bravo B. Higiene del sueño en estudiantes universitarios: conocimientos y hábitos. Revisión de la bibliografía. Rev Clín Med Fam. 2017;10(3):170-8. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2017000300170&lng=es.
4. Secretaría de Salud. Informe final de resultados. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Ciudad de México; 2016. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2016/doctos/informes/ENSANUT2016ResultadosNacionales.pdf
5. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017;26(6):675-700. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jsr.12594
6. Rodríguez-Hizmeri E, Pizarro-Mena R, Durán-Agüero S. Relación entre apoyo social percibido, severidad de insomnio y somnolencia diurna en adultos mayores. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2020;13(3):34-42. Disponible en: https://revistascientificas.una.py/index.php/RIIC/article/view/510/516
7. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y tratamiento del insomnio en el anciano. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2011. Disponible en: http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx
8. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. Pharmacol Rev. 2018;70(2):197-245. Disponible en: https://pharmrev.aspetjournals.org/content/pharmrev/70/2/197.full.pdf
9. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of sleep medicine clinical practice guideline. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2017;13(2):307-49. Disponible en: http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.6470
10. Hashmi AM, Han JY, French-Rosas L, Jabbar Q, Khan BA, Shah AA. Benzodiazepine use and abuse. Psychiatr Ann. 2018;48(8):360-4. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/326951768_Benzodiazepine_Use_and_Abuse/link/5b6fc55c299bf14c6d9a0a19/download
11. Valverde-Jiménez A, Agüero-Sánchez AC, Salazar-Mayorga J. Manejo del insomnio en el adulto. Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos. 2020;4(6).
12. Bell CC. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1994;272(10):828. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/379036
13. Barrios I, Miltos V, Piris A, Piris G, Ramírez C, Rodríguez J, et al. Tamizaje de salud mental mediante el test M.I.N.I. en estudiantes del ciclo básico de medicina de la Universidad Nacional de Asunción. An Fac Cienc Méd. 2015;48(1):59-68. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/pdf/anales/v48n1/v48n1a06.pdf
14. Sheehan D, Janavs J, Baker R, Harnett-Sheehan K, Knapp E, Sheehan M, et al. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional. 1992.
15. López-Lazcano AI, López-Pelayo H, Balcells-Oliveró M, Segura L, Gual Solé A. Validation of the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) in acute psychiatric inpatients. Adicciones. 2021;20(10). Disponible en: https://

adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/1496/1232
16. Taipale H, Särkilä H, Tankanen A, Kurko T, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Incidence of and characteristics associated with long-term Benzodiazepine use in Finland. JAMA Netw Open. 2020;3(10). Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2772339
17. Chua KP, Brummett CM, Ng S, Bohnert ASB. Association between receipt of overlapping opioid and benzodiazepine prescriptions from multiple prescribers and overdose risk. JAMA Netw Open. 2021;4(8):e2120353. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2782842
18. Airagnes G, Lemogne C, Renuy A, Goldberg M, Hoertel N, Roquelaure Y, et al. Prevalence of prescribed benzodiazepine long-term use in the French general population according to sociodemographic and clinical factors: findings from the CONSTANCES cohort. BMC Public Health. 2019;19(1):566. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518636/pdf/12889_2019_Article_6933.pdf
19. Cheng S, Siddiqui TG, Gossop M, Kristoffersen ES, Lundqvist C. Sociodemographic, clinical and pharmacological profiles of medication misuse and dependence in hospitalised older patients in Norway: a prospective cross-sectional study. BMJ Open. 2019;9(9):e031483. Disponible en: https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/9/9/e031483.full.pdf
20. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. Investigación clínica IV. Pertinencia de la prueba estadística. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(4):401-5. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/es/system/files/recurso_diverso/rm-recop-caic-01-rm2011-4-11-iv.pdf
21. Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine use and misuse among adults in the United States. Psychiatric Services. 2019;70(2):97-106. Disponible en: https://ps.psychiatryonline.org/doi/epdf/10.1176/appi.ps.201800321
22. Panes A, Verdoux H, Fourrier-Réglat A, Berdaï D, Pariente A, Tournier M. Misuse of benzodiazepines: Prevalence and impact in an inpatient population with psychiatric disorders. Br J Clin Pharmacol. 2020 Mar 14;86(3):601-10.
23. Cook B, Creedon T, Wang Y, Lu C, Carson N, Jules P, et al. Examining racial/ethnic differences in patterns of benzodiazepine prescription and misuse. Drug Alcohol Depend. 2018;187:29-34. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5959774/pdf/nihms958218.pdf
24. Madruga CS, Paim TL, Palhares HN, Miguel AC, Massaro LTS, Caetano R, et al. Prevalence of and pathways to benzodiazepine use in Brazil: the role of depression, sleep, and sedentary lifestyle. Brazilian Journal of Psychiatry. 2019;41(1):44-50.
25. Oliveira C, Filipe R, Meira J, Sampaio L, Teixeira L, Rodrigues J, et al. Benzodiazepine use in opioid maintenance treatment programme: risks and clinical outcomes. Acta Med Port. 2021;34(3):209. Disponible en: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13181/6273

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Factores de riesgo asociados a deterioro cognitivo en adultos mayores: estudio transversal

Risk factors associated with cognitive impairment in aged: Cross-sectional study

Moises Moreno-Noguez[1a], Juan Castillo-Cruz[2b], Luis Rey García-Cortés[3c], Haynna Raquel Gómez-Hernández[4d]

Resumen

Introducción: con el aumento en la esperanza de vida las condiciones relacionadas con mayor edad incrementaron su incidencia; una de estas patologías es el deterioro cognitivo (DC) que presenta una prevalencia de hasta el 28%, hoy en día se conocen condiciones que aumentan la presencia de DC. Sin embargo, existe controversia sobre los factores que aumentan el riesgo para su presencia.
Objetivo: determinar los factores asociados al deterioro cognitivo en adultos mayores.
Material y métodos: se realizó un estudio transversal, analítico, observacional, retroprolectivo que incluyó a adultos ≥ 65 años, sin antecedente de evento vascular cerebral o traumatismo craneoencefálico. Se analizaron factores demográficos, el DC se evaluó con la prueba Mini-Mental.
Resultados: se incluyeron 420 adultos mayores, de los cuales el 61% eran mujeres, el 32.6% tenían edad > 75 años, el 84.5% con escolarización < 9 años. En la regresión logística múltiple los siguientes fueron factores independientes para la presencia de DC leve: la dependencia de actividades básicas de la vida diaria (ABVD), ausencia de estimulación cognitiva, edad > 75 años, polifarmacia y descontrol de tensión arterial.
Conclusión: la dependencia de ABVD, ausencia de estimulación cognitiva, edad > 75 años, polifarmacia y descontrol de la tensión arterial son factores de riesgo asociados al DC en adultos mayores.

Abstract

Background: With the increase in life expectancy, conditions related to older age have increased in incidence, one of these pathologies is Cognitive Impairment (CI), which has a prevalence of up to 28%, conditions that increase the presence of CI are known. However, there is controversy about the factors that increase the risk of CI.
Objective: To determine the factors associated with cognitive impairment in older adults.
Material and methods: We conducted a cross-sectional, analytical, observational, retroprolective study that included adults ≥65 years of age, with no history of cerebral vascular event, cranioencephalic trauma. Demographic factors were analyzed, CI was assessed with the Mini Mental State Examination test.
Results: 420 older adults were included, 61% were women, 32.6% with age >75 years, 84.5% with schooling <9 years, in the multiple logistic regression the following were independent factors for the presence of mild CI: dependence on basic activities of daily living (ADLs) with OR 5.88, absence of cognitive stimulation RM 4.50, age >75 years OR 2.92, polypharmacy OR 2.16, uncontrolled blood pressure OR 1.92.
Conclusion: ADLs dependence, absence of cognitive stimulation, age >75 years, polypharmacy and uncontrolled blood pressure are risk factors associated with CI in older adults.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 55, Departamento de Enseñanza. Zumpango, Estado de México, México
[2]Instituto Politécnico Nacional, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Regional Estado de México Oriente, Jefatura de Prestaciones Médicas. Naucalpan, Estado de México, México
[4]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 52, Consulta Externa. Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México

ORCID: 0000-0002-8436-7015[a], 0000-0002-4943-4374[b], 0000-0003-3325-1458[c], 0000-0002-4009-6209[d]

Palabras clave
Anciano
Factores de Riesgo
Disfunción Cognitiva
Estudios Transversales

Keywords
Aged
Risk Factors
Cognitive Dysfunction
Cross-Sectional Studies

Fecha de recibido: 28/12/2022

Fecha de aceptado: 15/02/2023

Comunicación con:
Juan Castillo Cruz
juancast0508@gmail.com
55 25353649

Cómo citar este artículo: Moreno-Noguez M, Castillo-Cruz J, García-Cortés LR *et al.* Factores de riesgo asociados a deterioro cognitivo en adultos mayores: estudio transversal. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S395-406. doi: 10.5281/zenodo.8319815

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

A nivel mundial, la proporción de adultos mayores ha aumentado en los últimos años. En América Latina y el Caribe la proporción de adultos mayores de 60 años se duplicará entre los años 2010 y 2050, pasando del 10 al 25%, se espera que sobrepase los 188 millones de personas.[1] En México, para el año 2050 se estima que 23 de cada 100 personas tendrán más de 60 años.[2]

Como parte de los cambios relacionados con la edad se reconoce la presencia de cambios asociados con el envejecimiento cerebral. Sin embargo, cuando estos cambios repercuten en las actividades cotidianas de los adultos, se identifica la presencia de *deterioro cognitivo leve* (DC), que se reconoce como un síndrome geriátrico caracterizado por la afección en seis dominios (*aprendizaje y memoria, funcionamiento social, lenguaje, función visuoespacial, atención compleja* y *funcionamiento ejecutivo*), estas alteraciones son informadas por el paciente o por un familiar y se pueden objetivar mediante pruebas neuropsicológicas.[3] En México, la prevalencia estimada de DC leve es del 23.8%,[4] se han evaluado diferentes factores de riesgo asociados con el DC leve, y se ha demostrado que los aspectos sociodemográficos se asocian a la presencia de este deterioro, como la edad mayor a 70 años, para la cual se ha estimado una RM de 2.06 (1.32-3.23), y escolaridad menor a 9 años, con una RM de 3.01 (1.80-5.05). Otros aspectos han mostrado una asociación ($p < 0.01$) a favor de la presencia de DC leve como son: sexo femenino, nivel educacional menor a 9 años y comorbilidades como hipertensión, infarto, diabetes y descontrol glucémico. Sin embargo, existen estudios que contradicen esta información, reportando solo los aspectos como: edad mayor de 70 años, diabetes e hipoglucemia como factores de riesgo significativos asociados a la presencia de DC leve.[5,6,7]

Nuestro objetivo es determinar los factores asociados al deterioro cognitivo en adultos mayores. En nuestro medio no se han estudiado estos factores de riesgo en población no hospitalizada.

Métodos

Se realizó un estudio transversal, analítico, observacional y retroprolectivo, en el cual se incluyeron sujetos ambulatorios que acuden a consulta al primer nivel de atención, que acuden de forma regular a consulta en su unidad de medicina familiar, con edad ≥ 65 años, de sexo indistinto, sin diagnóstico previo de DC leve. Se excluyeron los sujetos con antecedente de evento vascular cerebral, con secuelas de traumatismo craneoencefálico severo, diagnóstico de depresión, Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión mayor y consumo de fármacos (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y benzodiacepinas). Estos datos fueron recabados del expediente electrónico de los pacientes en la unidad de medicina familiar. Los adultos mayores fueron localizados por el investigador responsable en sala de espera de la unidad e invitados a participar en el estudio, una vez aceptada su participación y con firma de consentimiento informado se aplicó la encuesta demográfica, así como los instrumentos para medir el nivel socioeconómico, dependencia de las ABVD y Mini-Mental en el aula designada para este propósito.

Las características clínicas estudiadas fueron sexo, edad, estado civil, escolaridad, estrato económico, presencia de comorbilidades, consumo de medicamentos, polifarmacia, estado nutricional, Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD), antecedente de hipoglucemia, glucemia plasmática de ayuno, tensión arterial (TA), estimulación cognitiva, actividad física, participación en grupo de apoyo social y función cognitiva.

Se realizó la reclasificación de variables de forma dicotómica considerando su potencial asociación con la presencia de DC leve. La edad fue agrupada en < 75 y ≥ 75 años, considerando que es la edad que determina a la población anciana, la escolaridad en escolarización < 9 y ≥ 9 años para clasificar la escolaridad básica de los sujetos incluidos; la polifarmacia se definió como el consumo habitual de ≥ 4 fármacos, la glucemia en controlada < 126 mg/dL y descontrolada ≥ 126 mg/dL, considerando las cifras usadas para determinar el control glucémico en el primer nivel de atención, y la tensión arterial en controlada < 140/90 mmHg y descontrolada ≥ 140/90 mmHg, determinando las metas de control para pacientes con hipertensión arterial.

El nivel económico se midió mediante el instrumento de la Asociación Mexicana de Agencias de Investigación de Mercado (AMAI) demarcando la presencia de bajo nivel económico (< 90 puntos) (anexo I), las ABVD se evaluaron mediante la aplicación del índice de Katz que evalúa seis características, que corresponden a con actividades a evaluar como: alimentación, vestido, baño, continencia urinaria/fecal, transferencias y uso del sanitario, catalogando como independiente (0-1 puntos) y dependiente (> 1 punto) (anexo II). La función cognitiva se evaluó mediante la aplicación del cuestionario Mini-Mental adaptado para población mexicana, los componentes de lenguaje, atención, cálculo y memoria explicaron 60.6% de la varianza en el análisis factorial, con un reporte de sensibilidad de 0.97 y especificidad de 0.88, con un puntaje máximo de 30 y mínimo de 0, agrupando la presencia de deterioro cognitivo con puntaje (< 24 puntos)[8] (anexo III). En la figura 1 se presenta el diseño arquitectónico del estudio.[9]

Figura 1 Diseño arquitectónico del estudio

Fuente: Elaboración propia

El estudio cumplió con los criterios de los comités de ética e investigación en salud institucionales (registro número: R-2018-1401-028). Se solicitó a todos los participantes la firma del consentimiento informado, las encuesta y aplicación de los instrumentos se realizó en un aula aislada de la sala de espera para respetar la privacidad de los sujetos. Los datos se capturaron mediante codificación de la base de datos para respetar la confidencialidad de los datos.

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra mediante la fórmula de evento por variable, considerando la inestabilidad de los datos cuando se incorporan distintas variables, por lo que se requieren más de 10 eventos en cada variable, para dar estabilidad a los resultados. Considerando el desenlace como la presencia de DC leve y las siete variables reportadas con mayor frecuencia asociadas con el DC leve (sexo, edad, escolaridad, descontrol de TA, diabetes, obesidad y polifarmacia), se efectuó el cálculo de tamaño de muestra con la fórmula de evento por variable (10 sujetos por variable a estudiar) considerando la presencia de DC en 50% de los sujetos hipertensos y 10% en los sujetos con polifarmacia, teniendo como resultado el tamaño de muestra de 420 sujetos.[10,11]

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos (figura 2).

Análisis Estadístico

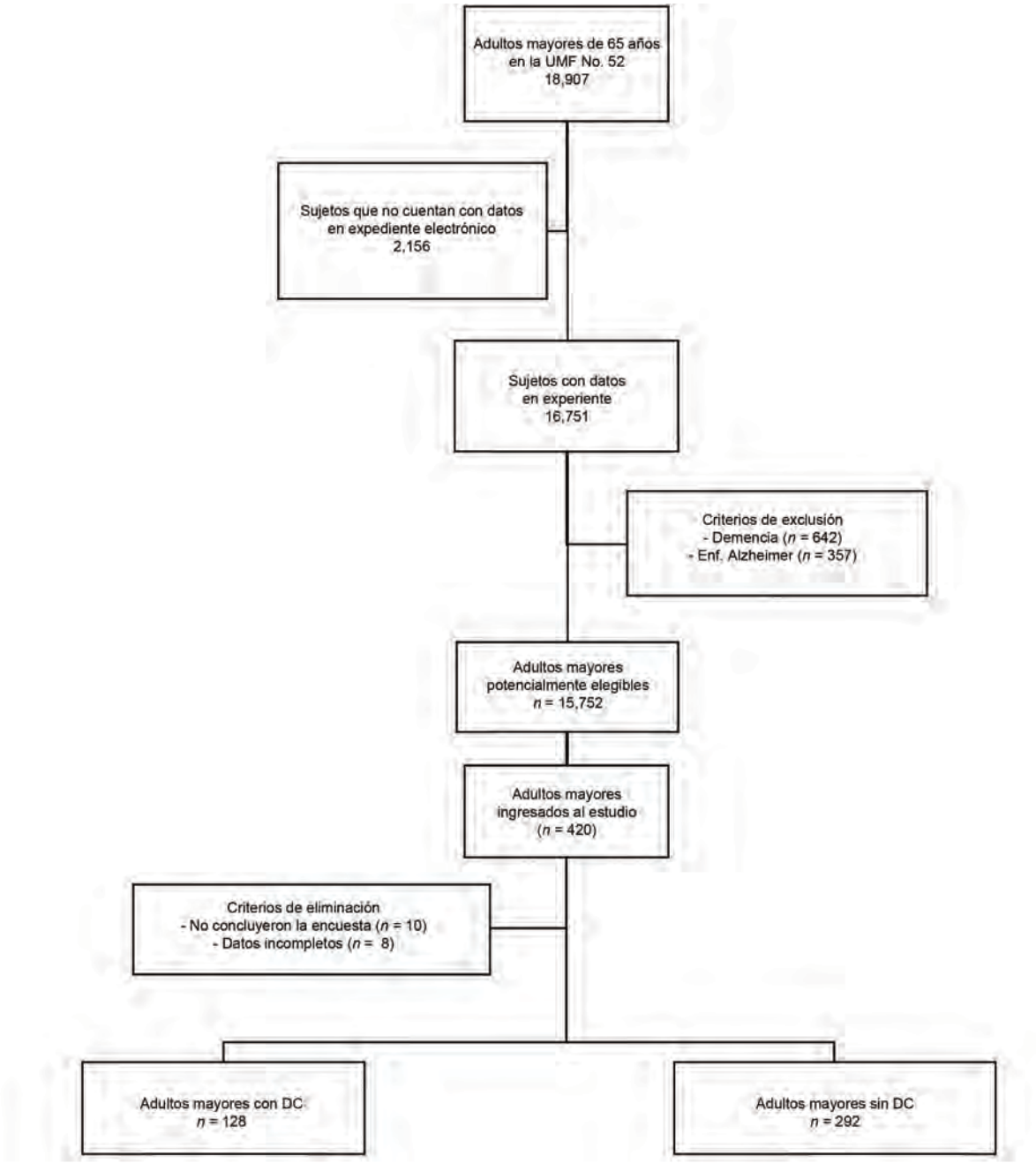
Descriptivo

El análisis estadístico descriptivo se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas: sexo, edad > 75 años, estado civil, escolaridad, ocupación, estrato económico, antecedente de tabaquismo, antecedente de consumo de alcohol, comorbilidades, hipertensión arterial, diabetes, cáncer, enfermedad pulmonar, enfermedad cardiaca, polifarmacia, tipo de fármacos consumidos, estado nutricional, independencia de las ABVD, control glucémico, antecedente de hipoglucemia, control de presión arterial, ejercicios de estimulación cognitiva, participación en grupos de apoyo social, práctica de actividad física y presencia de deterioro cognitivo. Mientras que las variables cuantitativas fueron: edad, años de escolaridad, número de fármacos consumidos, índice de masa corporal, glucosa sérica de ayuno, cifra de presión arterial sistólica y diastólica. Al no cumplir con los principios de normalidad en la prueba de Kolmogórov-Smirnov fueron expresadas en medianas y rangos intercuartilares, después fueron recodificadas de forma dicotómica para ser expresadas de forma cualitativa.

Análisis bivariado

Para el análisis bivariado se realizó el cálculo de Chi cua-

Figura 2 Diagrama de flujo del estudio



Fuente: Elaboración propia
UMF: Unidad de Medicina Familiar; DC: Deterioro cognitivo

drada, para identificar la magnitud de asociación se calculó RM con IC95%, para determinar los factores de riesgo asociados al DC leve.

Análisis multivariado

Para el análisis multivariado se realizó regresión logística múltiple para determinar la magnitud de asociación ajustada por el resto de las variables, las variables incluidas en el modelo fueron aquellas que mostraron significancia estadística en la prueba de Chi cuadrada, como prueba de bondad de ajuste para los modelos de regresión logística múltiple se realizó la prueba de devianza. Los modelos de regresión se expresaron con diagramas de bosque.[12]

Como significación clínica se consideró tanto para el análisis bivariado y multivariado que el IC95% no incluyera la unidad y la significancia estadística fue definida con un valor de $p \leq 0.05$; usando el programa SPSS versión 22 y el programa PRISMA GraphPad versión 8.0.1. La variable dependiente fue la presencia de deterioro cognitivo definida por un resultado en el Mini-Mental < 24 puntos.

Resultados

Se incluyeron 420 adultos mayores, de los cuales 256 (61%) eran mujeres. En el grupo de mayores de 75 años de edad se encontraron 137 (32.6%) sujetos, 355 (84.5%) refirieron una escolarización menor a 9 años, pertenecían al estrato socioeconómico bajo 197 (46.9%) sujetos, 383 (91.2%) refirieron alguna comorbilidad, 250 (59.5%) indicaron el consumo de > 4 fármacos, 24 (5.7%) con dependencia de las ABVD, la elevación de la tensión arterial se presentó en 115 (27.4%) casos, 257 (61.2%) no contaban con estimulación cognitiva, 197 (46.9%) no realizaban actividad física, 384 (91.4%) no acudían a un grupo de apoyo de adultos mayores. La prevalencia de DC leve fue de 30.5%.

En el análisis bivariado se determinaron como factores asociados significativos para la presencia de *DC leve*: edad > 75 años, ausencia de pareja, escolarización < 9 años, estrato económico bajo, enfermedad cardiaca, polifarmacia, consumo de antinflamatorios no esteroideos (AINES), dependencia de ABVD, antecedente de hipoglucemia, descontrol de la TA, ausencia de estimulación cognitiva y ausencia de actividad física. Por otra parte, las variables: sexo femenino, consumo de fármacos como antihipertensivos, antidiabéticos, insulina, hipolipemiantes, así como presencia de obesidad, descontrol glucémico y no contar con grupo de apoyo social no fueron estadísticamente significativas (cuadro I).

Con los factores de riesgo encontrados se realizaron modelos para análisis multivariado, observando que el modelo que incluye las variables: edad > 75 años, polifarmacia, dependencia ABVD, descontrol de la tensión arterial, ausencia de estimulación cognitiva, presentó una mayor explicación de la varianza con un valor de $r^2 = 0.20$, con una adecuada bondad de ajuste del modelo (cuadro II y figura 3).

Cuadro I Factores asociados a deterioro cognitivo en adultos >65 años

Variables	Deterioro cognitivo *n* = 420		RM	IC 95%	*p* valor*
	n	%			
Edad > 75 años	137	32.6	3.48	2.24-5.40	< 0.001
Ausencia de pareja	181	43.1	1.56	1.03-2.37	0.036
Escolaridad menor a 9 años	355	84.5	3.63	1.68-7.87	0.001
Estrato económico bajo	197	46.9	1.97	1.29-3.00	0.002
Enfermedad cardiaca	84	20.0	1.86	1.13-3.06	0.014
Polifarmacia	250	59.5	2.28	1.45-3.58	< 0.001
AINES	233	55.5	1.66	1.08-2.55	0.020
Antiácido	220	52.4	1.57	1.03-2.39	0.035
Dependencia ABVD	24	5.7	6.23	2.51-15.44	< 0.001
Hipoglucemia	22	5.2	3.55	1.47-8.54	0.005
Descontrol de TA	115	27.4	1.71	1.09-2.70	0.019
Ausencia de estimulación cognitiva	257	61.2	4.82	2.86-8.12	< 0.001
Ausencia de Actividad Física	197	46.9	1.64	1.08-2.49	0.020

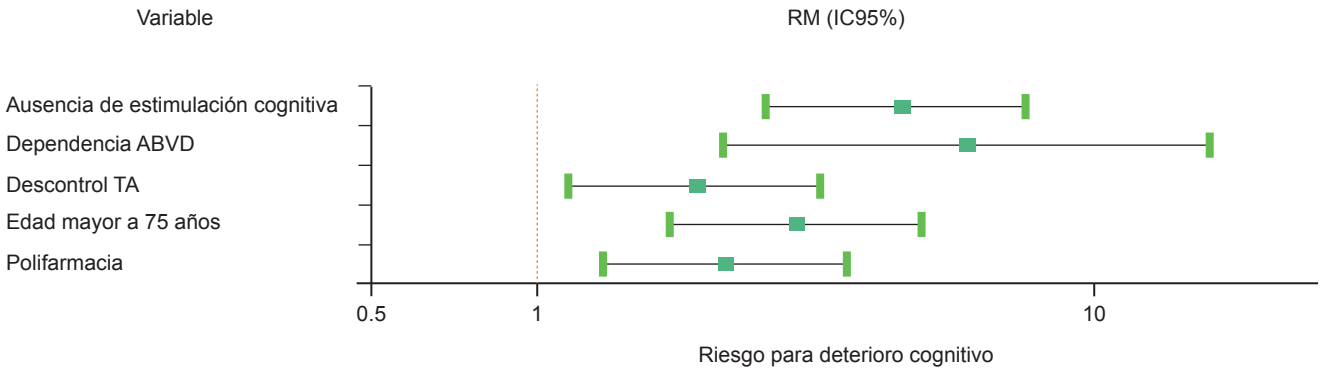
RM: Razón de Momios. IC95%: Intervalo de confianza al 95%. ABVD: Actividades básicas de la Vida Diaria. TA: Tensión Arterial
*Chi cuadrada de Pearson

Cuadro II Factores asociados a deterioro cognitivo en adultos > 65 años en análisis multivariado

Modelo	Factor de Riesgo	B	ET	RM	IC 95%	*p* valor*	r^2
1	Ausencia de estimulación cognitiva	1.57	0.26	4.82	2.86-8.12	< 0.001	0.096
2	Edad > 75 años	1.17	0.23	3.24	2.05-5.14	< 0.001	0.149
	Ausencia de estimulación cognitiva	1.51	0.27	4.53	2.66-7.74	< 0.001	
3	Edad > 75 años	1.08	0.24	2.96	1.85-4.74	< 0.001	0.173
	Dependencia ABVD	1.66	0.50	5.26	1.94-14.24	0.001	
	Ausencia de estimulación cognitiva	1.54	0.27	4.67	2.70-8.07	< 0.001	
4	Edad > 75 años	1.05	0.24	2.86	1.77-4.60	< 0.001	0.191
	Polifarmacia	0.75	0.25	2.12	1.30-3.48	0.003	
	Dependencia ABVD	1.63	0.51	5.11	1.86-14.02	0.002	
	Ausencia de estimulación cognitiva	1.53	0.28	4.64	2.67-8.06	< 0.001	
5	Edad > 75 años	1.07	0.24	2.92	1.80-4.73	< 0.001	0.203
	Polifarmacia	0.77	0.25	2.16	1.31-3.56	0.002	
	Dependencia ABVD	1.77	0.51	5.88	2.14-16.17	0.001	
	Descontrol tensión arterial	0.65	0.26	1.92	1.15-3.20	0.012	
	Ausencia de estimulación cognitiva	1.50	0.28	4.50	2.59-7.83	< 0.001	

El modelo 5 presentó una bondad de ajuste adecuada para datos desagrupados
Prueba de devianza $p = 0.39$
B: Beta; ET: Error Estándar; RM: Razón de Momios; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; ABVD: Actividades básicas de la Vida Diaria
*Chi cuadrada de Pearson

Figura 3 Diagrama de bosque. Riesgo asociado a deterioro cognitivo en adultos mayores. Análisis multivariado



RM: Razón de Momios; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; ABVD: Actividades básicas de la vida diaria; TA: Tensión arterial

Discusión

En el presente estudio se analizó la posible asociación de los factores demográficos, los antecedentes y las condiciones clínicas con la presencia de deterioro cognitivo. La primera característica analizada fue la edad, este es el factor más estudiado en asociación con la presencia de DC leve, en nuestro estudio la edad mayor a 75 años presentó un RM de 3.48. Esto concuerda con los datos reportados por estudios como el de Pedraza *et al.* con RM de 2.06 (1.32-3.23) para la edad mayor de 70 años; mientras que el estudio de Li *et al.* reportó asociación entre la edad > 65 años y la presencia de DC con una RM de 1.18 (1.11-1.25), y el estudio de Lipnicki *et al.* que mostró un RM de 1.07 (1.03-1.11) por incremento de edad a partir de los 70 años. Estos resultados pueden explicarse por la teoría de la constricción miogénica, que indica que los factores relacionados con la edad avanzada favorecen las alteraciones en los mecanismos de autorregulación de las arteriolas cerebrales, lo cual incrementa el riesgo para el desarrollo de DC leve.[5,7,13,14]

Otro de los aspectos estudiados como factor de riesgo para el DC leve son los años de escolarización, conside-

rando que el riesgo se presenta en quienes no cuentan con la escolaridad básica (9 años), en nuestro estudio se reportó una RM de 3.63 (1.68-7.87) en sujetos con 9 años o menos de escolarización. Esto es congruente con lo reportado por Ma Fei *et al.* con un RM de 2.07 (1.75-2.44); mientras que el estudio de Zhang *et al.* se obtuvo una RM de 1.55 (1.04-2.32) en aquellos participantes con escolaridad menor a 9 años; en el estudio de Pedraza OL *et al.* se encontró que para la escolarización entre 6 y 10 años la RM fue de 2.87 (1.17-7.01). La escolaridad básica que conforman los primeros 9 años genera los hábitos que permiten realizar tanto tareas cognitivas complejas como actividades que se realizan de manera rutinaria, por lo cual una escolaridad menor representa un factor de riesgo para la presencia de DC leve.[5,15,16]

Algunos estudios sostienen que las personas que viven en ausencia de una pareja tienen mayor riesgo a presentar DC leve debido a la falta de estimulación afectiva, nuestro estudio reportó que la ausencia de pareja presenta una RM de 1.56 para la presencia de DC, esto concuerda con lo reportado por Tianyi *et al.*, que reportaron una RM de 4.5 (3.02-6.71) en quienes no contaban con pareja; por su parte Zhang *et al.* demostraron en los sujetos viudos y divorciados una RM de 1.50 (1.14-1.98). Contar con una pareja implica la posibilidad de interactuar y estimular la cognición de los sujetos, además de que disminuye la presencia de patologías asociadas a la DC leve, como la depresión y la ansiedad.[12,17]

La presencia de enfermedad cardiaca es uno de los aspectos relacionados con la presencia de DC leve, considerando la teoría del daño vascular. Nuestro estudio presentó una RM de 1.86 significativa para la presencia de DC leve; lo cual es similar a lo reportado por Tamas *et al.*, quienes reportan que una disminución vascular predice el deterioro cognitivo en adultos mayores. Sin embargo, Yuxia *et al.* reportaron que los factores de riesgo cardiovascular (circunferencia de cintura, colesterol) no están asociados con la presencia de deterioro cognitivo. Por otra parte, Bello *et al.* no encontraron asociación entre enfermedad cardiaca como infarto al miocardio RM de 0.61 (0.16-2.42), ataque cardiaco previo RM de 0.98 (0.20-4.77), hipercolesterolemia RM de 1.34 (0.49-3.66). Por lo que se necesitan más estudios que permitan aclarar esta discrepancia entre los estudios. Sin embargo, en el estudio de Yuxia *et al.* solo se evaluó el riesgo cardiovascular sin tomar en cuenta otros factores, además su cohorte de pacientes fue conformada por sujetos cinco años menores a los incluidos en nuestro estudio, finalmente ellos incluyeron una muestra mixta de pacientes, la cual podría incluir sujetos hospitalizados con patologías que limitan sus actividades cotidianas, lo cual caracteriza a una población diferente a la de nuestro estudio debido a la mayor predisposición a otro tipo de enfermedades como demencias y alteraciones del ciclo circadiano, por lo cual sería complicado establecer la asociación en este tipo de poblaciones.[18,19,20]

El consumo de cuatro fármacos o más (polifarmacia) es un factor relacionado con la presencia de DC leve, debido a las comorbilidades presentes en este grupo de pacientes, nuestro estudio reportó una RM de 2.28; esto corresponde con lo reportado por Niikawa et al., que reportan una RM de 1.83 (1.10-3.02) en un análisis multivariado ajustado por variables de potencial confusión, mientras que el estudio de Pamoukdjian *et al.*, arrojó un RM de 2.32 (1.01-5.41).[21,22]

El descontrol de la tensión arterial fue uno de los factores de riesgo encontrados en nuestro estudio para el DC leve, con una RM de 1.71, lo cual concuerda con el estudio realizado por Shang *et al.* quienes reportaron un RM de 1.18 (1.02-1.36); mientras que el estudio de Yuan *et al.* reporta que el descontrol de TA sistólica superior a 180 mmHg presenta un RM de 1.54 (1.35-1.75) y para la TA diastólica superior a 110 mmHg fue de 1.19 (1.02-1.38); por otra parte, en el estudio de Liang *et al.,* la elevación de 10 mmHg en la TA sistólica presentó un RM de 1.14 (1.04-1.25) y el mismo incremento en la TA diastólica con RM de 1.22 (1.02-1.45) ajustado por edad, sexo, educación, vivir solo, IMC y diabetes. Estos datos nos indican la necesidad mantener la TA en niveles adecuados, lo cual puede contribuir a disminuir el riesgo de presentar DC leve, ya que la elevación de las cifras de TA incrementa los cambios en la constricción miogénica, situación que favorece una falta de compensación en los cambios a nivel de la presión en pequeños vasos, lo cual incrementa la presencia de alteraciones en la barrera hematoencefálica y microhemorragias en las arterias cerebrales distales y arteriolas, situación que se asocia con la presencia de DC leve.[9,23,24,25]

Se considera que la ausencia de estimulación cognitiva, como parte de las actividades cotidianas que realiza el adulto mayor, puede repercutir de forma negativa en los componentes de la función cognitiva como la memoria, en nuestro estudio se observó un RM de 4.62 asociado con la presencia de DC leve; lo cual concuerda con lo reportado por Lipnicki *et al*., quienes identificaron que los pacientes que realizaban ejercicios de actividad mental presentaron un RM 0.69 (0.55-0.87); esto contribuye a considerar que las intervenciones dirigidas a la estimulación o actividad cognitiva pueden disminuir el riesgo de presentar DC leve.[7]

No considerar la presencia de DC leve como parte del espectro de patologías neuropsíquicas, como la demencia y la enfermedad de Alzheimer, nos limita la posibilidad de atender a este grupo poblacional, debido a que las formas avanzadas relacionadas con el DC leve no son reversibles.

En el presente estudio no se identificó como factor de

riesgo la presencia de obesidad, lo que contrasta con lo reportado en otros estudios, como el realizado por Soriano *et al.* quienes reportan una magnitud de asociación para DC en sujetos con obesidad, RM de 3.77 (1.004-14.190) ajustada por edad, sexo, nivel de educación, actividad física y consumo de calorías. Sin embargo, su tamaño de muestra fue de 112 sujetos, con prevalencia de 27.6% y se realizó en una población más joven (20 a 64 años), estas condiciones pueden determinar la diferencia observada entre los resultados obtenidos.[26]

El presente estudio presentó limitaciones relacionadas con su diseño transversal, ya que con el presente diseño no es factible establecer causalidad de los factores estudiados con el desarrollo de DC leve en los adultos mayores. Por otra parte, el uso de instrumentos de cribado como el Mini-Mental no permite establecer el diagnóstico clínico de algunas patologías, como el DC leve, por lo que se establece una sospecha que esta debe ser evaluada mediante valoración clínica para establecer su diagnóstico.

Es relevante considerar los factores de riesgo estudiados como punto de partida para investigaciones posteriores con diseños longitudinales y evaluaciones clínicas por personal capacitado para determinar el diagnóstico de deterioro cognitivo y establecer la causalidad de los potenciales factores de riesgo.

Conclusiones

En el presente estudio se observó que los factores como: ausencia de estimulación cognitiva, una edad mayor a 75 años, la polifarmacia y el descontrol de la TA, son factores de riesgo independientes asociados con la presencia deterioro cognitivo, estas características en conjunto explican el 20.3% de la presencia del deterioro cognitivo.

Agradecimientos

El presente trabajo se realizó durante la maestría en ciencias de la salud y el doctorado en investigación en medicina avalados por el Instituto Politécnico Nacional, se agradece al personal docente del Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica por su apoyo y dedicación, también al personal directivo de la Unidad de Medicina Familiar No. 52 por su apoyo y las facilidades otorgadas para realizar el estudio. Este estudio forma parte de la Iniciativa “M”.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Mitchell C. OPS/OMS: La Cantidad de Personas Mayores de 60 años se duplicará para 2050; se requieren importantes Cambios Sociales. Pan American Health Organization / World Health Organization. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=articl+e&id=11302%3Aworld-population-over-60-to-double-+2050&Itemid=1926&lang=es#gsc.tab=0. Published September 30, 2015. Accessed December 6, 2022.
2. INEGI. (2021). Censo de Población y Vivienda 2020: síntesis metodológica y conceptual. Obtenido de https://www.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/nueva_estruc/702825197537.pdf, [última consulta en Noviembre 2022]
3. DSM-V: Manual diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales. Madrid: Médica Panamericana; 2014.
4. Sánchez-Nieto JM, Mendoza-Núñez VM. Prevalencia de probable deterioro Cognitivo en adultos mayores de una población mexicana utilizando El Mmse y el Moca. Gerokomos. 2021;32(3):168-171. doi:10.4321/s1134-928x2021000400007
5. Pedraza OL, Perilla HJ, Cruz A, et al. Deterioro cognitivo y factores de Riesgo cardiovascular y metabólico en una muestra de Adultos de Bogotá. Acta Neurológica Colombiana. 2016;32(2):91-99. doi:10.22379/2422402282
6. O’Donnell M, Teo K, Gao P, et al. Cognitive impairment and risk of cardiovascular events and mortality. European Heart Journal. 2012;33(14):1777-1786. doi:10.1093/eurheartj/ehs053
7. Lipnicki DM, Crawford J, Kochan NA, et al. Risk factors for mild cognitive impairment, dementia and mortality: The sydney memory and ageing study. Journal of the American Medical Directors Association. 2017;18(5):388-395. doi:10.1016/j.jamda.2016.10.014
8. Beaman SR, Beaman PE, Garcia-Peña C, et al. Validation of a modified version of the mini-mental state examination (MMSE) in Spanish. Aging, Neuropsychology, and Cognition. 2004;11(1):1-11. doi:10.1076/anec.11.1.1.29366
9. Talavera JO, Roy-García I, Palacios-Cruz L, Rivas-Ruiz R, Hoyo I, Pérez-Rodríguez M. De Vuelta a la Clínica. Métodos I. Diseños de Investigación. mayor Calidad de Información, mayor Certeza a la respuesta. Gaceta de México. 2019;155(4). doi:10.24875/gmm.19005226
10. Feinstein AR. Principles of medical statistics. London, UK: Chapman and Hall-CRC; 2002.
11. Talavera J, Rivas R, Bernal L, Palacios L. Tamaño de muestra. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(Supl):S36-S41
12. Rivas-Ruiz R, Roy-García I, Pérez-Rodríguez M, et al. Pertinencia e impertinencia de los gráficos en la investigación clínica. Rev Alerg Mex. 2020;67(4):381-396. doi:10.29262/ram.v67i4.854
13. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: Mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2017;312(1). doi:10.1152/ajpheart.00581.2016

14. Li Y, Fang X, Zhao W-G, Chen Y, Hu S-L. A risk factor analysis of cognitive impairment in elderly patients with chronic diseases in a Chinese population. Medical Science Monitor. 2017;23:4549-4558. doi:10.12659/msm.904254
15. Fei M, Qu YC, Wang T, Yin J, Bai JX, Ding QH. Prevalence and distribution of cognitive impairment no dementia (CIND) among the aged population and the analysis of socio-demographic characteristics. Alzheimer Disease & Associated Disorders. 2009;23(2):130-138. doi:10.1097/wad.0b013e318190a59d
16. Zhang Y, Guan Y, Shi Z, et al. Sex differences in the prevalence of and risk factors for cognitive impairment no dementia among the elderly in a rural area of northern China: A population-based cross-sectional study. Neuroepidemiology. 2018;52(1-2):25-31. doi:10.1159/000493141
17. Tianyi FL, Agbor VN, Njamnshi AK, Atashili J. Factors associated with the prevalence of cognitive impairment in a rural elderly Cameroonian population: A community-based study in Sub-Saharan africa. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2019;47(1-2):104-113. doi:10.1159/000496825
18. Csipo T, Lipecz A, Fulop GA, et al. Age-related decline in peripheral vascular health predicts cognitive impairment. GeroScience. 2019;41(2):125-136. doi:10.1007/s11357-019-00063-5
19. Gao Y, Xiao Y, Miao R, et al. The prevalence of mild cognitive impairment with type 2 diabetes mellitus among elderly people in China: A cross-sectional study. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2016;62:138-142. doi:10.1016/j.archger.2015.09.003
20. Bello-Chavolla OY, Ávila-Funes JA. Geriatric syndromes and not cardiovascular risk factors are associated with cognitive impairment among Mexican community-dwelling elderly with type 2 diabetes. Revista de investigación Clínica. 2017;69(3). doi:10.24875/ric.17002169
21. Niikawa H, Okamura T, Ito K, et al. Association between Polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. Geriatrics & Gerontology International. 2016;17(9):1286-1293. doi:10.1111/ggi.12862
22. Pamoukdjian F, Aparicio T, Zelek L, et al. Impaired mobility, depressed mood, cognitive impairment and polypharmacy are independently associated with disability in older cancer outpatients: The prospective physical frailty in elderly cancer patients (PF-EC) cohort study. Journal of Geriatric Oncology. 2017;8(3):190-195. doi:10.1016/j.jgo.2017.02.003
23. Shang S, Li P, Deng M, Jiang Y, Chen C, Qu Q. The age-dependent relationship between blood pressure and cognitive impairment: A cross-sectional study in a rural area of Xi'an, China. PLOS ONE. 2016;11(7). doi:10.1371/journal.pone.0159485
24. Yuan J-Q, Lv Y-B, Chen H-S, et al. Association between late-life blood pressure and the incidence of cognitive impairment: A community-based prospective cohort study. Journal of the American Medical Directors Association. 2019;20(2). doi:10.1016/j.jamda.2018.05.029
25. Liang X, Shan Y, Ding D, et al. Hypertension and high blood pressure are associated with dementia among Chinese dwelling elderly: The Shanghai Aging Study. Frontiers in Neurology. 2018;9. doi:10.3389/fneur.2018.00664
26. Soriano-Ursua IG, Piña-Ramírez NI, Albavera-Hernández C, Ávila-Jiménez L. Deterioro Cognitivo Asociado a obesidad en adultos en un hospital general en Cuernavaca, Morelos. Atención Familiar. 2022;30(1):61-67. doi:10.22201/fm.14058871p.2023.1.83866

Anexo I Cuestionario para la aplicación de la regla AMAI 2018

CUESTIONARIO PARA LA APLICACIÓN DE LA REGLA AMAI 2018

Instrucciones para el aplicador del cuestionario.

Marcar con una cruz **solo una** de las opciones de cada pregunta.

En cada una de las categorías de respuesta se presenta el total de puntos que aporta al modelo para calcular el Nivel al que pertenece el hogar.

PREGUNTAS

1. Pensando en el jefe o jefa de hogar, ¿cuál fue el último año de estudios que aprobó en la escuela?
En caso de que ambos laboren considerar el nivel escolar más alto.

Sin Instrucción	0	Secundaria Incompleta	23	Licenciatura Incompleta	59
Preescolar	0	Secundaria Completa	31	Licenciatura Completa	73
Primaria Incompleta	10	Preparatoria Incompleta	35	Posgrado	101
Primaria Completa	22	Preparatoria Completa	43		

2. ¿Cuántos baños completos con regadera y W.C. (excusado) hay en esta vivienda?

0	0	1	24	2 ó más	47

3. ¿Cuántos automóviles o camionetas tienen en su hogar, incluyendo con cabina o caja?

0	0	1	18	2 ó más	37

4. Sin tomar en cuenta la conexión móvil que pudiera tener desde algún celular ¿su hogar cuenta con internet?

NO TIENE	0	SÍ TIENE	31

5. De todas las personas de 14 años o más que viven en el hogar, ¿cuántas trabajaron en el último mes?

0	0	2	31	4 ó más	61
1	15	3	46		

6. En esta vivienda, ¿cuántos cuartos se usan para dormir, sin contar pasillos ni baños?

0	0	2	12	4 ó más	23
1	6	3	17		

PUNTAJE _____

NIVEL _____

Anexo II Valoración de las actividades básicas de la vida diaria

VALORACIÓN DE LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA -ÍNDICE DE KATZ-

1. Baño	**Independiente.** Se baña enteramente solo o necesita ayuda sólo para lavar una zona (como la espalda o una extremidad con minusvalía).	
	Dependiente. Necesita ayuda para lavar más de una zona del cuerpo, ayuda para salir o entrar en la bañera o no se baña solo.	
2. Vestido	**Independiente.** Coge la ropa de cajones y armarios, se la pone y puede abrocharse. Se excluye el acto de atarse los zapatos.	
	Dependiente. No se viste por sí mismo o permanece parcialmente desvestido.	
3. Uso del WC	**Independiente:** Va al W.C. solo, se arregla la ropa y se asea los órganos excretores.	
	Dependiente. Precisa ayuda para ir al W.C.	
4. Movilidad	**Independiente.** Se levanta y acuesta en la cama por sí mismo y puede sentarse y levantarse de una silla por sí mismo.	
	Dependiente. Necesita ayuda para levantarse y acostarse en la cama y/o silla, no realiza uno o más desplazamientos.	
5. Continencia	**Independiente.** Control completo de micción y defecación.	
	Dependiente. Incontinencia parcial o total de la micción o defecación.	
6. Alimentación	**Independiente.** Lleva el alimento a la boca desde el plato o equivalente. Se excluye cortar la carne.	
	Dependiente. Necesita ayuda para comer, no come en absoluto o requiere alimentación parenteral.	
	PUNTUACIÓN TOTAL	

Grado: **CC**_____

Anexo III Minimental de Folstein

MINIMENTAL.

ORIENTACIÓN

- Dígame el día.....fecha ……..Mes.....Estación.....Año..... ___5
- Dígame el hospital (o lugar).....
  planta.....ciudad.....Provincia.....Nación..... ___5

FIJACIÓN

- Repita estas tres palabras ; peseta, caballo, manzana (hasta que se las aprenda) ___3

CONCENTRACIÓN Y CÁLCULO

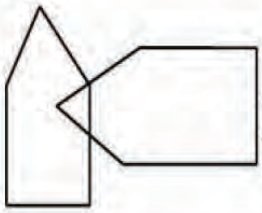
- Si tiene 30 ptas. y me va dando de tres en tres ¿cuantas le van quedando ? ___5
- Repita estos tres números : 5,9,2 (hasta que los aprenda) .Ahora hacia atrás ___3

MEMORIA

- ¿Recuerda las tres palabras de antes ? ___3

LENGUAJE Y CONSTRUCCIÓN

- Mostrar un bolígrafo. ¿Qué es esto ?, repetirlo con un reloj ___2
- Repita esta frase : "En un trigal había cinco perros" ___1
- Una manzana y una pera ,son frutas ¿verdad ?
  ¿qué son el rojo y el verde ¿ ___2
- ¿Que son un perro y un gato ?
- Coja este papel con la mano derecha dóblelo y póngalo encima de la mesa ___3
- Lea esto y haga lo que dice : CIERRE LOS OJOS ___1
- Escriba una frase ___1
- Copie este dibujo ___1



Puntuación máxima 35.
Punto de corte **Adulto no geriátricos 24**
Adulto geriátrico 20

Folio _____

Puntaje _____

Grado _____

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Eficacia y seguridad de la atorvastatina en eventos cardiovasculares mayores: metaanálisis

Efficacy and safety of atorvastatin in major cardiovascular events: Meta-analysis

Víctor Eder Villegas-Quintero[1a], Rodolfo Rivas-Ruíz[1b], Alexis Alejandro García-Rivero[1c], Pedro Rivera-Lara[2d], Nelly Berenice González-Tovar[3e], Gloria Angélica Ortiz-Pérez[4f]

Resumen

Introducción: la atorvastatina ha sido usada en el manejo de la dislipidemia y se conoce poco sobre la eficacia y seguridad de la administración de atorvastatina en altas dosis para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores (MACE).
Objetivo: evaluar el impacto de altas dosis de atorvastatina en la prevención secundaria de MACE y eventos adversos.
Material y métodos: se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de las bases de datos *Pubmed, Embase, Bireme* y *Cochrane Library Plus*, con un alcance temporal de 1990 a julio de 2022. Se incluyeron seis ensayos clínicos aleatorios con un total de 29,333 pacientes que fueron tratados con dosis de 80 mg, 10 mg o placebo de Atorvastatina donde los resultados principales evaluados fueron los eventos cardiovasculares mayores (MACE), la mortalidad y la seguridad del tratamiento.
Resultados: en el estudio comparativo entre el uso de Atorvastatina de 80 mg y otras terapias, se encontró un riesgo relativo (RR) de 0.8 (IC95%: 0.69-0.92), lo que representa una reducción del 20% en el riesgo (RRR) y un número necesario a tratar (NNT) de 30 a 55. En el análisis de los efectos adversos, se observó un RR de 2.37 (IC95%: 0.86-6.53) y un número necesario a dañar (NNH) de 14 a 19. El uso de atorvastatina de 80 mg se asocia con eventos adversos similares a dosis menores.
Conclusiones: el uso de atorvastatina de 80 mg es efectivo en la prevención secundaria de evento cardiovascular mayor (MACE). El medicamento tiene eventos adversos que deben de tomarse en cuenta en la prevención secundaria.

Abstract

Introduction: Atorvastatin has been used in the management of dyslipidemia and little is known about the efficacy and safety of high-dose atorvastatin administration for secondary prevention of Major Cardiovascular Events (MACE).
Objective: To evaluate the impact of high-dose atorvastatin on secondary prevention of MACE and adverse events.
Material and methods: A systematic review and meta-analysis of Pubmed, Embase, Bireme and Cochrane Library Plus databases was performed, with a time scope from 1990 to July 2022. Six randomized clinical trials were included with a total of 29,333 patients who were treated with 80 mg, 10 mg or placebo doses of Atorvastatin where the main outcomes evaluated were Major Cardiovascular Events (MACE), mortality and treatment safety.
Results: In the comparative study between the use of Atorvastatin 80 mg and other therapies, a relative risk (RR) of 0.8 (95%CI 0.69-0.92) was found, representing a 20% reduction in risk (RRR) and a number needed to treat (NNT) of 30-55. In the analysis of adverse effects, an RR of 2.37 (95% CI 0.86-6.53) and a number needed to harm (NNH) of 14-19 were observed. The use of 80 mg atorvastatin is associated with similar adverse events at lower doses.
Conclusions: The use of atorvastatin 80 mg is effective in the secondary prevention of Major Cardiovascular Event (MACE). The drug has adverse events that should be taken into account in secondary prevention.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Centro de Adiestramiento en investigación Clínica. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Servicio de Urgencias. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico la Raza, Hospital de Especialidades, Servicio de Urgencias. Ciudad de México, México
[4]Secretaría de Salud Federal, CENETEC, Departamento de Evaluación Clínica de Insumos para la Salud. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-9282-9531[a], 0000-0002-5967-7222[b], 0000-0002-6678-8115[c], 0000-0002-4877-1678[d], 0000-0002-2959-7643[e], 0009-0001-3649-6795[f]

Palabras clave	Keywords
Atorvastatina	Atorvastatin
Eficacia	Efficacy
Seguridad	Safety
Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiaca	Heart Disease Risk Factors
Metaanálisis	Meta-Analysis

Fecha de recibido: 04/02/2023 **Fecha de aceptado**: 01/03/2023

Comunicación con:
Rodolfo Rivas-Ruíz
rivasrodolfo@gmail.com
(55) 5627-6900 ext. 11111

Cómo citar este artículo: Villegas-Quintero VE, Rivas-Ruíz R, García-Rivero AA *et al.* Eficacia y seguridad de la atorvastatina en eventos cardiovasculares mayores: metaanálisis. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S407-15. doi: 10.5281/zenodo.8319748

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la primera causa de muerte a pesar de los avances en la ciencia y tecnología.[1,2,3] El uso de las estatinas se recomienda por las principales guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (EC).[4,5,6] Si bien inicialmente su beneficio se atribuyó a la reducción de la lipoproteína de baja densidad (LDL), se ha demostrado que la acción de las estatinas puede ser debido a un cambio en el perfil de muchos otros lípidos y a la reducción de la proteína C reactiva.[7,8,9] Por lo anterior, el uso de las estatinas se ha extendido en la práctica clínica.

Entre las estatinas más utilizadas en prevención secundaria se encuentra la atorvastatina a dosis habitual (10, 20 y 40 mg) y a altas dosis (80 mg).[10,11] Si bien se ha comprobado la eficacia de otras estatinas como la pravastatina, rosuvastatina o lovastatina, la eficacia y perfil de seguridad favorecen el uso de atorvastatina. A pesar del beneficio y extendido empleo de estas, su consumo es controvertido debido la presencia de efectos adversos, tales como miopatía,[12] disfunción hepática[13] y diabetes mellitus,[14] entre otros eventos menores como diarrea, nausea o vómito, por lo que se han diseñado ensayos clínicos específicos sin encontrar asociación.[15]

En México, un reporte del 2014 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) muestra que en pacientes infartados hasta el 95% egresa con tratamiento de estatinas como tratamiento para prevención secundaria.[16] De acuerdo con los datos proporcionados por la Secretaría de Salud en 2018, se estima que aproximadamente 8 millones de personas recibieron tratamiento médico por dislipidemias. Además, la prevalencia de hipertensión arterial fue del 25.5% y la cardiopatía isquémica se convirtió en la primera causa de muerte entre las enfermedades cardiovasculares, con un total de 97.743 decesos frente a 34.782 causados por enfermedades vasculares cerebrales.[17] Hasta el momento no contamos con revisiones sistemáticas que evalúen la eficacia y seguridad de la atorvastatina a alta dosis en materia de prevención cardiovascular secundaria.

La información generada a partir de los metaanálisis es fundamental para mejorar la toma de decisiones informadas y efectivas en el ámbito de prevención de los MACE y sus efectos adversos asociados al uso de atorvastatina en dosis elevadas, tomando en cuenta las características epidemiológicas de nuestras poblaciones.[18] La adquisición de información precisa y confiable es esencial para la toma de decisiones informadas, y el manejo del infarto agudo de miocardio durante la emergencia por COVID-19 es un ejemplo claro de ello.[19] La evaluación objetiva de dicha información es fundamental para alcanzar decisiones acertadas en este aspecto crucial de la atención médica.

Por lo anterior, nuestro objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la atorvastatina de 80 mg en comparación con otras opciones terapéuticas en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores a partir de una revisión sistemática de la literatura.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis.

Tipo de estudios incluidos

Se incluyeron los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que compararon el tratamiento con atorvastatina de 80 mg contra otras dosis, placebo u otros tratamientos por lo menos durante 12 meses. Los estudios debieron tener un seguimiento mayor a 6 meses.

Participantes

El estado basal de los pacientes fue de pacientes con historia de enfermedad cardiovascular ya fuera infarto agudo al miocardio y/o evento vascular cerebral.

Maniobra

La maniobra fue el uso de la atorvastatina de 80 mg frente a placebo o todas las dosis de atorvastatina usadas en los ensayos y tratamientos habituales. Cada uno de ellos se comparará por separado.

Desenlace

Los desenlaces primarios fue eventos cardiovasculares mayores (MACE) y eventos adversos, en los que se incluyeron: síntomas musculares, trastornos musculares, disfunción hepática, insuficiencia renal, diabetes y afecciones oculares. Si bien se tomarán las definiciones de los ensayos clínicos, con el fin de hacerlos más homogéneos, para la revisión sistemática se consideran como *evento adverso* las siguientes definiciones:

Los síntomas musculares tomados de los autorreportes de los pacientes incluidos en los estudios, en los cuales se incluyen las mialgias, debilidad o cualquier malestar mus-

cular. Trastornos musculares clínicamente confirmados con aumento en la concentración sérica de la creatina quinasa a > 10 veces el límite superior de lo normal y/o diagnóstico de miopatía o rabdomiólisis.

La *disfunción hepática* fue considerada como el aumento en suero de la concentración de aspartato transaminasa o alanina transaminasa a más de tres veces el límite superior normal.

La *insuficiencia renal* incluyó cualquier disminución de la función renal, la presencia de proteinuria y otros diagnósticos o trastornos renales reportados en el ensayo clínico como patológicos.

La *diabetes* y las *afecciones oculares* fueron tomadas de los diagnósticos o antecedentes médicos de los estudios.

Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda sistemática de la literatura usando las bases de datos electrónicas: *PubMed*, *Cochrane Library Plus* y *Bireme*. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las citas de los principales ensayos clínicos.

Las palabras MeSH usadas para *PubMed* fueron:

((((“Atorvastatin”[MeSH Terms] OR ((“Atorvastatin”[MeSH Terms] OR “Atorvastatin”[All Fields] OR “atorvastatine”[All Fields] OR “atorvastatin s”[All Fields]) AND “80”[All Fields])) AND “Secondary Prevention”[MeSH Terms]) OR (“Cardiovascular Diseases”[MeSH Terms] OR “Heart Disease Risk Factors”[MeSH Terms])) AND “Mortality”[MeSH Terms] AND (“adverse”[All Fields] OR “adversely”[All Fields] OR “adverses”[All Fields]) AND (“event”[All Fields] OR “event s”[All Fields] OR “events”[All Fields])) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]).

Las palabras clave para *Cochrane Library Plus* fueron:

Atorvastatin and secondary prevention of cardiovascular events.

Criterios de elegibilidad y selección de los estudios

Una vez identificados los títulos de los artículos candidatos, se procedió a seleccionarlos de forma independiente por RRR y EHR. Las discrepancias fueron discutidas entre los autores.

Se realizó una selección de los estudios incluidos por pares independientes. La extracción de los datos se realizó únicamente por un investigador y fue cotejado por RRR.

En la recolección de los datos se incluyó el diseño del estudio las características basales y los riesgos de sesgo (ensamble inadecuado, susceptibilidad pronóstica, sesgo de ejecución y sesgo de detección), estas se calificaron como alto riesgo, bajo riesgo y desconocido. Dos investigadores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo (AGR, RRR).

Se analizó la calidad de la evidencia usando RoB2 (*Risk of Bias*),[20] para cada uno de los estudios.

Análisis estadístico

Las características basales de los estudios fueron comparadas para evaluar la comparabilidad entre las poblaciones usando diferencias de medias ponderadas e intervalos de confianza del 95% (IC95%) o razones de momios.

Se calcularon los riesgos relativos (RR) con IC95%, todos los análisis individuales fueron realizados por intención a tratar (ITT) y fueron evaluados usando técnicas de metaanálisis. Se calculó el número necesario a tratar (NNT) y el número necesario a dañar (NNH) de los resultados finales.

Heterogeneidad

Se analizó la heterogeneidad de las variables mediante la prueba Q y el uso de I^2. Cuando la I^2 fue mayor al 50% se consideró como heterogénea. En este análisis se encontró heterogeneidad, por lo que se usaron modelos aleatorios.

Se hicieron análisis estratificados para los distintos grupos de pacientes y para los distintos desenlaces en un análisis de sensibilidad.

Los resultados de las comparaciones directas se graficaron usando *Forestplots* (gráfico de árbol). Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas con una significancia bilateral de $p < 0.05$.

Se usó el programa informático de la colaboración *Cochrane RevMan 5* para realizar los análisis y los gráficos correspondientes.

Resultados

Se identificaron 1980 títulos, de los cuales se seleccionaron 40 títulos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Posterior a la revisión en extenso de los títulos se incluyeron 14 artículos que fueron revisados a texto completo por dos investigadores y se incluyeron en la revisión final (figura 1).

Finalmente se seleccionaron 6 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y se extrajeron las características generales de la población.

Características de los estudios

Se incluyeron 29,333 pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Calidad de los estudios

En general, los ensayos clínicos fueron de excelente calidad, con excepción del estudio GREACE 2002 en el cual no se reportan las metodologías de aleatorización de los grupos. El resto de los ensayos clínicos fueron de alta calidad según la evaluación de RoB2 (figura 2).

Características del estado basal de los estudios incluidos

Se llevó a cabo una comparación entre el grupo de pacientes tratados con Atorvastatina y otras terapias, considerando las variables: *edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), diabetes mellitus, hipertensión arterial y antecedentes de infarto de miocardio*, con el fin de determinar diferencias significativas entre los estudios seleccionados. Los resultados se resumen en el cuadro I.

Una vez que se analizó el estado basal se procedió a realizar las siguientes comparaciones:

Figura 1 Flujograma ilustrando los procedimientos de selección de artículos incluidos en la revisión sistemática utilizando el método PRISMA

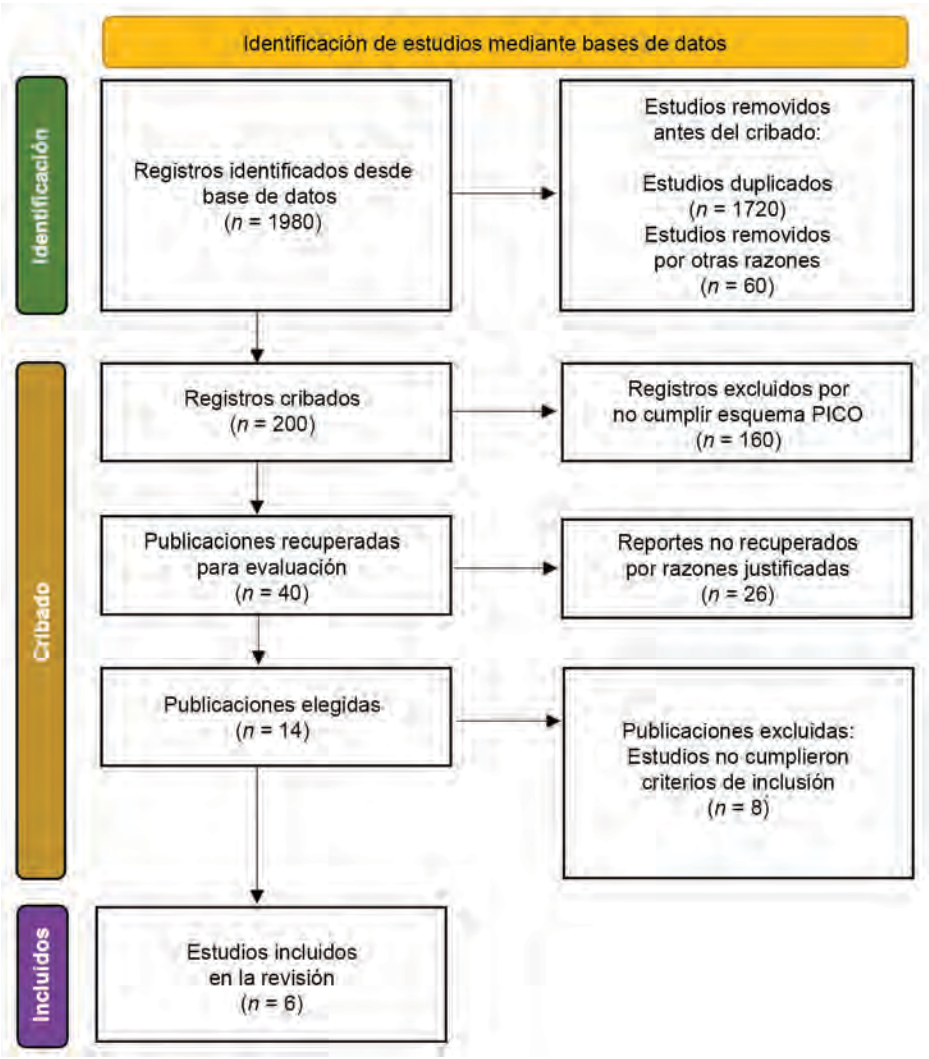


Figura 2 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante la herramienta ROBVIS[21]

Figu

Cuadro I Características basales de los pacientes incluidos

	GREACE 2002 *N* =1600		La Rosa 2015 *n* = 10,001		SPARCL 2006 *n* = 4731	
	Atorvastatina *n* = 800	Dosis usual *n* = 800	Atorvastatina 80 mg *n* = 4995	Atorvastatina 10 mg *n* = 5006	Atorvastatina *n* = 2365	Placebo *n* = 2366
Edad, Promedio, (DE), años	58 (12)	59 (14)	61.2 (8.8)	60.9 (8.8)	63 (0.2)	62.5 (0.2)
Sexo hombre, No, (%)	624 (78)	632 (79)	4054 (81.2)	4045 (80.8)	1427 (60.3)	1396 (59)
IMC, promedio, (DE), Kg/mt^2	24.2 (0.8)	23.9 (0.6)	28.4 (4.5)	28.6 (4.7)	27.5 (0.1)	27.4 (0.1)
Diabetes Mellitus, No, (%)	161 (20)	152 (19)	748 (15)	753 (159	395 (16.7)	399 (16.9)
Hipertensión Arterial, No, (%)	337 (42)	349 (44)	2692 (53.9)	2721 (54.4)	1476 (62.4)	1452 (61.4)
Hipertensión Arterial, No, (%)	656 (82)	643 (80)	2945 (59)	2888 (57.7)	-	-

DE = Desviación estándar, IMC=Índice de Masa Corporal
*ANOVA
**Chi cuadrada (Pearson)

Continúa en el cuadro de abajo...

...Continúa del cuadro de arriba

	Priti 2017 *n* = 1027		IDEAL 2005 *n* = 8888		MIRACL 2001 *n* = 3086		Valor *p*
	Atorvastatina 80 mg *n* = 512	Atorvastatina 10 mg *n* = 515	Atorvastatina *n* = 4439	Simvastatina *n* = 4449	Atorvastatina *n* = 1538	Placebo *n* = 1548	
Edad, Promedio, (DE), años	56.64 (10.86)	57.35 (10.44)	61.8 (9.5)	61.6 (9.5)	65 (12)	65 (12)	< 0.001*
Sexo hombre, No, (%)	393 (76.76)	369 (71.65)	3590 (80.9)	3597 (80.8)	992 (64.4)	1020 (65.8)	0.519**
IMC, promedio, (DE), Kg/mt^2	-	-	27.3 (3.9)	27.3 (3.8)	-	-	< 0.001*
Diabetes Mellitus, No, (%)	124 (24.22)	110 (21.36)	532 (12.0)	537 (12.1)	342 (22.2)	373 (24.1)	0.841**
Hipertensión Arterial, No, (%)	193 (37.7)	167 (32.43)	1461 (32.9)	1469 (33.0)	843 (54.8)	846 (54.7)	0.863**
Hipertensión Arterial, No, (%)	12 (2.34)	13 (2.52)	738 (16.6)	756 (17)	382 (24.8)	39 2 (25.3)	0.425**

DE = Desviación estándar, IMC=Índice de Masa Corporal
*ANOVA
**Chi cuadrada (Pearson)

Tratamiento como prevención secundaria a largo plazo para evitar MACE

Eficacia de la atorvastatina de 80 mg frente a placebo como prevención secundaria con seguimiento a largo plazo (6 años)

Se encontró únicamente un ensayo clínico controlado (SPARCL 2006) en el que se incluyeron 2365 pacientes en el grupo de atorvastatina de 80 mg, de los cuales 334 (14.1%) presentaron algún evento coronario mayor (MACE) frente a 407 (17.2%) del grupo placebo, lo que muestra un RR de 0.82 con un (IC95%: 0.72, 0.94), una RAR de 3.1 % (p = 0.004) y un NNT de 33 por 5 años para prevenir un MACE.

Eficacia de la atorvastatina de 80 mg frente a tratamiento habitual como prevención secundaria con seguimiento a largo plazo

Con respecto a la comparación contra el tratamiento habitual, solo se encontró una publicación (GREACE 2002) que incluyó a 1600 pacientes, de los cuales 800 se encontraban en el grupo de atorvastatina de 80 mg, de ellos 93 (11.6%) presentaron algún evento coronario mayor (MACE), frente a 189 (23.6%) del grupo placebo, lo que muestra un RR de 0.39 con un (IC95%: 0.39, 0.62), una RAR de 12% (p < 0.001) y un NNT de 9 por 5 años para prevenir un MACE.

Eficacia de la atorvastatina de 80 mg vs atorvastatina 10 mg como prevención secundaria con seguimiento a largo plazo

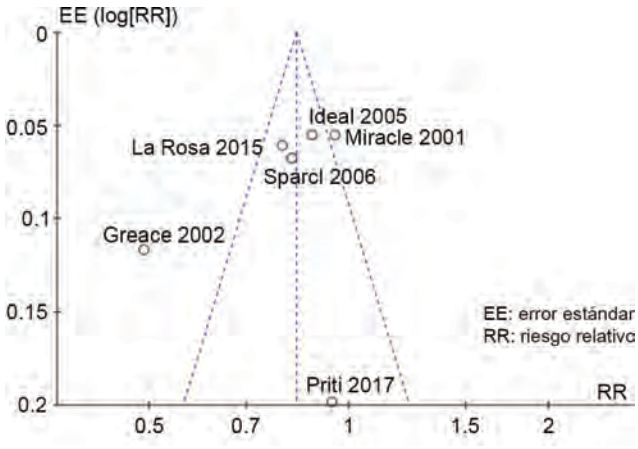
Con respecto a la comparación contra atorvastatina de 10 mg, se encontraron dos publicaciones, La Rosa (2015) y Priti (2017), que incluyeron a 11,028 pacientes de los cuales 5507 se encontraron en el grupo de atorvastatina de 80 mg, y 479 (8.7%) presentaron algún evento coronario mayor (MACE) frente a 596 (10.8%) del grupo placebo, lo que muestra un RR de 0.81 con un (IC95%: 0.72, 0.90), una RAR de 12.0.% p < 0.001) y un NNT de 48 por 6 años para prevenir un MACE.

Modelo general

En un análisis comparativo entre los estudios de atorvastatina y otras terapias, se encontró que la dosis alta de atorvastatina tiene un efecto protector en la prevención de eventos cardiovasculares agudos (MACE). En los casos en los que se utilizó atorvastatina, el MACE se presentó en el 12.9% (1889 casos), mientras que en el grupo que recibió otro tratamiento, el MACE se presentó en el 15.49% (2275 casos). Esto equivale a una reducción del 20% en el riesgo (RRR) y una reducción absoluta de riesgo (RAR) de 2.59%. Para prevenir un evento de MACE se requiere tratar a 38 pacientes (IC95% 30-55).

En el *Funnel Plot* (figura 3) de esta comparación encontramos que el estudio GREACE demostró una calidad meto-

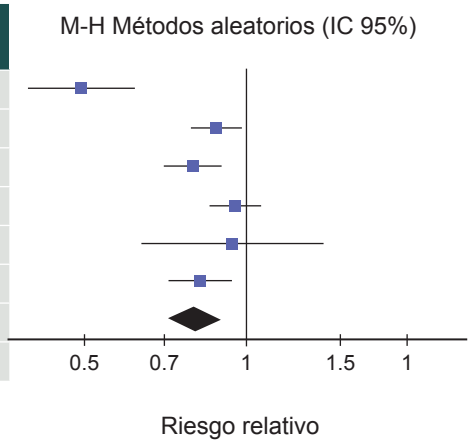
Figura 3 *Funnel Plot* de los estudios incluidos en el metaanálisis



Cuadro II Eficacia de la atorvastatina de 80 mg en la prevención secundaria de MACE

Estudios	Eventos	Total	Eventos	Total	Peso	M-H, Aleatorio, [IC 95%]
GREACE 2002	93	800	189	800	14.2%	0.40 [0.39, 0.62]
IDEAL 2005	533	4439	608	4449	19.0%	0.88 [0.79, 0.98]
La Rosa 2015	434	4995	548	5006	19.2%	0.79 [0.70, 0.89]
MIRACL 2001	450	1538	475	1548	19.7%	0.95 [0.86, 1.06]
Priti 2017	45	512	48	515	8.5%	0.94 [0.64, 1.39]
SPARCL 2006	334	2365	407	2366	18.6%	0.82 [0.71, 0.94]
Total (IC 95%)		**14649**		**14684**	**100.0%**	**0.80 [0.69, 0.92]**
Eventos totales	1889		2275			

Heterogeneidad: Tau^2 = 0.02; Chi^2 = 28.48, df = 5 (p <0.0001); I^2 = 82%
Prueba del efecto global: Z = 3.02 (p = 0.002)



dológica baja, se encuentra fuera del IC95% esperado por el efecto del metaanálisis. Además, los resultados del estudio sugieren sesgo de publicación por no contar con estudios con una menor cantidad de pacientes y efecto contrario.

Análisis de sensibilidad

Debido a la heterogeneidad del estudio de GREACE 2002 se procedió a realizar un análisis de sensibilidad, excluyendo este estudio debido a la pobre calidad metodológica. Se encontraron resultados similares mostrando la estabilidad de los metaanálisis (datos no mostrados).

Eventos adversos

De los seis estudios incluidos, tres reportaron una tasa más alta de eventos adversos en el grupo que recibió atorvastatina de 80 mg. Sin embargo, dos estudios, GREACE (2002) e IDEAL (2005), no mostraron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos. El estudio con mayor riesgo de presentar efectos adversos fue MIRACL 2001. Al realizar el análisis, se encontró una heterogeneidad del 100%, un RR de 2.37 (IC95%: 0.85-6.53), una reducción absoluta de riesgo (RAR) del 6.23% y un número necesario a dañar (NNH) de 16 (IC95%: 13-19). Los eventos adversos reportados incluyeron rabdomiólisis, mialgias y elevación de las enzimas hepáticas. No fueron estadísticamente distintos a los eventos adversos de otros medicamentos o de placebo (p = 0.09).

Discusión

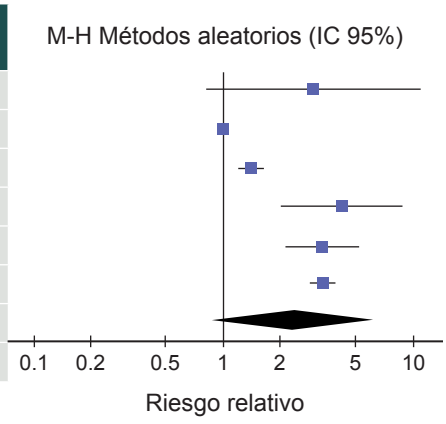
Es frecuente encontrar diferencias de resultados en los estudios que responden a una misma pregunta. Ello genera interrogantes sobre qué decisión tomar en el ámbito clínico. De ahí que en el análisis aislado de varios estudios frecuentemente no se encuentre una respuesta consistente para tomar una decisión.[22,23,24] Los metaanálisis solventan este inconveniente, representan estudios de información secundaria que combinan y resumen estadísticamente los resultados de diferentes investigaciones primarias a fin de obtener estimaciones combinadas o resumidas representando con mayor veracidad el efecto del fenómeno en la población. En la ciencia médica a este efecto se le llama validez externa o reproducibilidad en otras poblaciones.[25]

El aporte al conocimiento científico del presente artículo radica en que en nuestro trabajo es el primer metaanálisis sobre el efecto de la administración de atorvastatina a dosis altas en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. En nuestro estudio se encontró un efecto protector de altas dosis (80mg) en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores. Situación que era controversial previamente, ya que había estudios a favor y dos estudios sin asociación significativa (MIRACL, 2001 y Priti, 2017).

Si bien dicha afirmación ya quedaba demostrada en cada ensayo clínico analizado en comparación frente a placebo, era necesario esclarecer la incógnita: si el efecto era positivo en comparación con dosis menores de tratamiento (10 mg). Similares resultados se aprecian en el estudio de Zhi Lui *et al.* en población asiática, quienes demostraron la eficacia de las altas dosis (80 mg) frente a las moderadas (10 mg), previa intervención percutánea, en pacientes con síndrome coronario agudo, demostrándose que usar dosis inferiores a 80 mg aumentó el riesgo de eventos como MACE (RR: 1.71, IC95%: 1.08-2.77, p = 0,0021).[26] También, Changqing *et al.* con una metodología similar a este estudio evidencian que dosis altas de atorvastatina contribuyen a la reducción de la incidencia de IMA (RR = 0.62, IC95%: 0.49-0.78).[27]

Cuadro III Eventos adversos del uso de la atorvastatina de 80 mg para prevenir MACE

Estudios	Eventos	Total	Eventos	Total	Peso	M-H, Aleatorio, [IC 95%]
GREACE 2002	9	800	3	800	13.7%	3.00 [0.82, 11.04]
IDEAL 2005	4204	4439	4202	4449	17.7%	1.00 [0.99, 1.01]
La Rosa 2015	406	4995	289	5006	17.6%	1.41 [1.22, 1.63]
MIRACL 2001	38	1538	9	1548	16.2%	4.25 [1.06, 8.76]
Priti 2017	79	512	24	515	17.1%	3.31 [2.13, 5.14]
SPARCL 2006	988	2365	295	2366	17.7%	3.35 [2.98, 3.7]
Total (IC 95%)		**14649**		**14684**	**100.0%**	**2.37 [0.86, 6.53]**
Eventos totales	5724		4822			



Heterogeneidad: Tau2 = 1.51; Chi^2 = 1472.28, df = 5 (p <0.00001); I^2 = 100%

Prueba del efecto global: Z = 1.67 (p = 0.09)

Así, se demuestra la consistencia de los resultados entre las comparaciones, aportando la validez externa necesaria para la emisión de cualquier recomendación. Se comprobó la alta calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis[28] mediante el *software* de la Colaboración Cochrane RoB2, exceptuando el ensayo GREACE que tuvo entre sus principales sesgos el no reporte de la secuencia de aleatorización (sesgo de susceptibilidad y ensamble inadecuado) ni las políticas de aleatorización, razón por la cual se hizo necesaria la realización de un análisis de sensibilidad para comprobar la estabilidad de los datos.

Si bien el efecto de reducción de MACE tiene un NNT de 38 pacientes, donde uno se verá beneficiado, ante la alta prevalencia de la enfermedad coronaria esta dosificación alta podría ser parte del arsenal terapéutico. Esto se debe a que, si bien la medicación presentó eventos adversos con un NNH de apenas 16, los eventos adversos no son serios e incluyen la persistencia de los niveles de colesterol, mialgias y, en pocos casos, rabdomiólisis. Estos eventos adversos se presentaron en los primeros 30 días de tratamiento. Es claro que en comparación con otras estatinas la atorvastatina ha demostrado mayor incidencia de eventos adversos y dicha incidencia aumenta según Waters,[29] quien demuestra este aumento tanto en elevación de enzimas hepáticas en hasta 3.3% con dosis de 80 mg. Por lo tanto, un facultativo deberá evaluar estos eventos adversos en la primera consulta de seguimiento para tomar una decisión sobre continuar con el tratamiento.

La principal limitante de los metaanálisis es que combinan resultados del análisis bivariado, sin considerar los modelos multivariados, asumiendo que la aleatorización de los ensayos clínicos es suficiente para garantizar la homogeneidad de los pacientes en el estado basal. En este estudio se compararon los datos del estado basal de los estudios con el fin de garantizar que la población era comparable desde el estado basal. La población de los cuatro estudios no mostró diferencias entre los grupos en el estado basal, lo cual fortalece los resultados encontrados en este estudio y se propone como elemento clave en el diseño metodológico de estos estudios.

Conclusiones

El uso de dosis altas de atorvastatina de 80 mg reduce los eventos coronarios mayores de forma efectiva en los pacientes que requieren de prevención secundaria a presentar enfermedad coronaria aguda de forma segura.

Agradecimientos

A la Dirección Médica de Laboratorios Liomont por el intercambio de información científica que facilitó la revisión de los artículos analizados en este trabajo.

Este trabajo forma parte de los trabajos realizados durante la residencia de VEVQ.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Crea F. How epidemiology can improve the understanding of cardiovascular disease: from mechanisms to treatment. Eur Heart J. 2021;42(44):4503-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehab797
2. Vasan RS, Benjamin EJ. The Future of Cardiovascular Epidemiology. Circulation. 2016;133(25):2626-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023528
3. Pownall HJ, Gotto AM. Lipids and Cardiovascular Disease: Putting It All Together. Methodist DeBakey Cardiovasc J. 2019; 15(1):5-8. doi: 10.14797/mdcj-15-1-5
4. Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2022; 328(8):754-71. doi: 10.1001/jama.2022.12138
5. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013 (1):CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5
6. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140(11): e563-95. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678
7. Jayawardana KS, Mundra PA, Giles C, Barlow CK, Nestel PJ, Barnes EH, et al. Changes in plasma lipids predict pravastatin efficacy in secondary prevention. JCI Insight. 2019;4(13): e128438-128438. doi: 10.1172/jci.insight.128438
8. Rhee MY, Ahn T, Chang K, Chae SC, Yang TH, Shim WJ, et al. The efficacy and safety of co-administration of fimasartan and rosuvastatin to patients with hypertension and dyslipidemia. BMC Pharmacol Toxicol. 2017;18(1):2. doi: 10.1186/s40360-016-0112-7
9. Hwang SD, Kim K, Kim YJ, Lee SW, Lee JH, Song JH. Effect of statins on cardiovascular complications in chronic kidney disease patients: A network meta-analysis. Medicine. 2020; 99(22):e20061. doi: 10.1097/MD.0000000000020061

10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646
11. Meaney E, Vela A, Ramos A, Alemao E, Yin D. Cholesterol goal attainment with lipid lowering drugs. The COMETA Mexico Trial. Gac Med Mex. 2004;140(5):493-501. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2004/gm045c.pdf
12. Agrawal D, Manchanda SC, Sawhney JPS, Kandpal B, Jain R, Mehta A, et al. To study the effect of high dose Atorvastatin 40mg versus 80mg in patients with dyslipidemia. Indian Heart J. 2018;70(Suppl 3):S8-12. doi: 10.1016/j.ihj.2018.01.034
13. Perdices EV, Medina-Cáliz I, Hernando S, Ortega A, Martín-Ocaña F, Navarro JM, et al. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. Rev Esp Enferm Dig. 2014;106(4):246-54. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v106n4/original2.pdf
14. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet. 2010;376(9753):1658-69. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60310-8
15. Herrett E, Williamson E, Beaumont D, Prowse D, Youssouf N, Brack K, et al. Study protocol for statin web-based investigation of side effects (StatinWISE): a series of randomised controlled N-of-1 trials comparing atorvastatin and placebo in UK primary care. BMJ Open. 2017;7(12):e016604. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016604
16. González-Pliego JA, Gutiérrez-Díaz GI, Celis A, Gudiño-Amezcua DA. Registry of non-ST elevation acute coronary syndromes in a tertiary hospital (RESCATA-SEST registry). Arch Cardiol Mex. 2014;84(2):92-9. doi: 10.1016/j.acmx.2013.11.006
17. Rivera-Silva G, Martínez-Fernández P, Papacristofilou-Riebeling B. Biobancos cardiovasculares. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(4):508-510. doi: 10.24875/RMIMSS.M20000076
18. Moctezuma-Paz A, Vázquez-Rodríguez CF, Benítez-González GA, Solís-Chavez P, Canche-Kauil N, Flores-Legorreta JP et al. Epidemiología en tiempos modernos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2021;59(5):358-9. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/4426/4266
19. García-Esquivel MA, Huerta-Liceaga F, Martínez-Garzón LA, Sandoval-Espadas RA, Salame-Khouri L. Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST en época de COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S268-281. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/3738/4185
20. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. «Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial.» In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). «Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022).» Cochrane, 2022. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook.
21. McGuinness, LA, Higgins, JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. Res Syn Meth. 2020;1-7. doi: 10.1002/jrsm.1411
22. Lee YH. An overview of meta-analysis for clinicians. Korean J Intern Med. 2018;33(2):277-83. doi: 10.3904/kjim.2016.195
23. Andrade C. Understanding the Basics of Meta-Analysis and How to Read a Forest Plot: As Simple as It Gets. J Clin Psychiatry. 2020;81(5):20f13698. doi: 10.4088/JCP.20f13698
24. Ranstam J, Wagner P. Systematic reviews, meta-analyses, randomized trials, and observational studies. Acta Orthop. 2022;93:1-2. doi: 10.1080/17453674.2021.1975398
25. Rivas-Ruiz R, Castelán-Martínez OD, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Noyola-Castillo ME, Talavera JO. Investigación clínica XXIII. Del juicio clínico a los metaanálisis. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(5):558-65. Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745484018
26. Liu Z, Joerg H, Hao H, Xu J, Hu S, Li B, et al. Efficacy of High-Intensity Atorvastatin for Asian Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Ann Pharmacother. 2016;50(9):725-33. doi: 10.1177/1060028016654722
27. Lu C, Jia H, Wang Z. High-dose atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with percutaneous coronary intervention. Oncotarget. 2017;8(41):70356-65. doi: 10.18632/oncotarget.19701
28. Bezerra CT, Grande AJ, Galvão VK, Santos DHMD, Atallah ÁN, Silva V. Assessment of the strength of recommendation and quality of evidence: GRADE checklist. A descriptive study. Sao Paulo Med J. 2022;140(6):829-36. doi: 10.1590/1516-3180.2022.0043.R1.07042022
29. Waters DD. Safety of high-dose atorvastatin therapy. Am J Cardiol. 2005;96(5A):69F-75F. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.06.028

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Índice de saturación y fracción inspirada de oxígeno en COVID-19

Saturation index and fraction of inspired oxygen as a predictor in COVID-19

Shareni Berenice Castro-Arellano[1a], Laura Elizabeth Sandoval-Mosqueda[2b], Francisco Javier Flores-Murrieta[3,4c]

Resumen

Introducción: la enfermedad por coronavirus conduce a hipoxia silenciosa, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SDRA) y falla orgánica múltiple. El índice de saturación y fracción inspirada de oxígeno se ha relacionado con el grado de daño pulmonar en pacientes con SDRA, por lo que puede ser considerado como una herramienta de vigilancia para la función pulmonar durante la hospitalización y como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19.
Objetivo: evaluar la utilidad del índice saturación y fracción inspirada de oxígeno como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19.
Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, analítico. Se incluyeron expedientes de pacientes derechohabientes, hombres y mujeres, con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 que ingresaron al Hospital General Regional No. 2, con expediente completo y registros de saturación y fracción inspirada de oxígeno. Se excluyeron los expedientes de pacientes dependientes de oxígeno suplementario por patología de base que no ameritaron oxígeno suplementario durante su hospitalización, así como aquellos expedientes incompletos y los de pacientes que hayan fallecido por causas no pulmonares.
Resultados: se obtuvo una muestra de 175 expedientes de pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2. Se realizó un modelo de regresión logística incluyendo: edad mayor a 60 años, DM2, HAS, índice de SAFI e intubación endotraqueal.
Conclusiones: el índice de SpO2/FiO2 se puede utilizar para la monitorización continua de la función pulmonar en pacientes con neumonía por COVID-19, de manera accesible, fácil y económica. Se obtuvo una relación con mortalidad en pacientes con SpO2/FiO2 menor a 310 asociado a otros factores.

Abstract

Background: Coronavirus disease leads to silent hypoxia, ARDS, and organ failure. The saturation and fraction of inspired oxygen have been related to the degree of lung damage, can be considered as a monitoring tool for lung function during hospitalization and a predictor of mortality in patients with pneumonia by COVID-19.
Objective: To evaluate the usefulness of the oxygen saturation index and fraction of inspired oxygen as a predictor of mortality in patients with COVID-19 pneumonia.
Material and methods: A retrospective, longitudinal, analytical study. Files of eligible patients with a diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia were admitted to HGR No.2, complete file, recording of oxygen saturation and inspired fraction of oxygen, were included. Patients dependent on supplemental oxygen, who did not require supplemental oxygen during their hospitalization, incomplete records, patients who have died from non-pulmonary causes, were excluded.
Results: A sample of 175 records of patients diagnosed with SARS-CoV-2 pneumonia was obtained. A logistic regression model was performed including: age over 60 years, mellitus diabetes, systemic arterial hypertension, SAFI index, and endotracheal intubation.
Conclusion: The SpO2/Fio2 index can be used for continuous monitoring of lung function in patients with COVID-19 pneumonia, in an accessible, easy and economical way. A relationship with mortality was obtained in patients with SpO2/FiO2 less than 310 associated with other factors.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 2 “Dr. Guillermo Fajardo Ortiz”, Servicio de Urgencias. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 48 “San Pedro Xalpa”, Servicio de Urgencias. Ciudad de México, México
[3]Instituto Politecnico Nacional, Sección de Estudios de Posgrado. Ciudad de México, México
[4]Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Unidad de Investigación en Farmacología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-9594-4255[a], 0000-0002-3181-7887[b], 0000-0001-9971-5441[c]

Palabras clave	Keywords
COVID-19	COVID-19
Mortalidad	Mortality
Hipoxia	Hypoxia
Oxígeno	Oxygen

Fecha de recibido: 02/02/2023 **Fecha de aceptado**: 01/03/2023

Comunicación con:
Shareni Berenice Castro Arellano
shareni.65@gmail.com
55 2559 9976

Cómo citar este artículo: Castro-Arellano SB, Sandoval-Mosqueda LE, Flores-Murrieta FJ. Índice de saturación y fracción inspirada de oxígeno en COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S416-21. doi: 10.5281/zenodo.8319752

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La enfermedad por coronavirus conduce a lesión pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SDRA) y falla orgánica múltiple. La lesión pulmonar produce hipoxia silenciosa, que se define como una saturación de oxígeno (SpO2) disminuida, en la que el individuo no experimenta dificultad respiratoria y que, si no se detecta, ocasiona daño rápidamente progresivo.[1,2,3,4,5]

La neumonía inducida por el SARS-CoV-2 provoca el colapso de los sacos alveolares, generando un bajo suministro de oxígeno a nivel sistémico. Estos alvéolos colapsados se llenan mediante la proliferación de células epiteliales alveolares, conduciendo a edema y pérdida de la función pulmonar, los pacientes con hipoxia silenciosa asociada a COVID-19 no perciben esta deficiencia de oxígeno a nivel alveolar.[6,7,8,9,10]

El grado de oxigenación de la sangre arterial se define por la presión parcial de oxígeno arterial (PaO2). Los niveles normales de PaO2 oscilan entre 100 mmHg y 80 mmHg cuando son medidos en condiciones normales y a nivel del mar. La disminución de esos valores se define como *hipoxemia*, aunque no se observan alteraciones clínicas hasta que se alcanzan valores por debajo de los 50-60 mmHg, lo que equivaldría a saturaciones de entre 85-90%.[11,12,13,14,15,16] La pulsioximetría o saturación de oxígeno (SpO2) es una forma aproximada de monitorizar el grado de oxigenación de la sangre, siendo una herramienta fácil de aplicar, fiable, no invasiva, costo eficiente, fácil de transportar, que permite medidas seriadas y de bajo costo que, con sus debidas limitaciones, estaría indicada en todas aquellas situaciones que pudieran derivar en hipoxemia (caso de los pacientes con COVID-19).[17,18,19,20,21]

Se han realizado diversos estudios que se enfocan en la saturación y en la fracción inspirada de oxígeno (FiO2).

En el estudio de Chen, en 2018, se realizó una comparación entre la PaO2/FiO2 y la SpO2/FiO2, determinando que en pacientes con SDRA el índice de SpO2/FiO2 se considera un buen sustituto para determinar mortalidad, en comparación con la PaO2.[22]

En el artículo de Lu y Jiang se evalúa el índice SAFI (SpO2/FiO2), que ha sido descrito como marcador pronóstico en pacientes con COVID-19, concluyendo que se trata de un método no invasivo, con posibilidad de ser una herramienta de monitorización constante mediante la oximetría, pudiendo detectar de manera oportuna el síndrome de distrés respiratorio agudo.[23]

En el estudio de Kumar se evalúo el uso de la oximetría de pulso, concluyendo que se trata de una medida útil para el monitoreo continuo no invasivo, económico, de fácil acceso y funciona como método sustitutivo de la gasometría arterial, con algunas limitaciones en situaciones como anemia o hipotensión, dificultando la precisión.[24]

De acuerdo con Jiung Xie, los valores de saturación mayores a 90% con suplemento de oxígeno indican una alta probabilidad de supervivencia, con una sensibilidad de 84.6% y especificidad de 97.2%.[25] De acuerdo con los antecedentes se puede concluir que el método de monitorización mediante el índice de saturación de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno puede utilizarse de manera constante, pudiendo predecir desenlaces fatales como: el síndrome de distrés respiratorio, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la muerte, pudiendo establecer vigilancia y tratamiento oportuno para los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

Material y métodos

- **Población.** El estudio se realizó en una población urbana en el Hospital General Regional No. 2 “Dr. Guillermo Fajardo Ortiz”, en la Ciudad de México, México, en expedientes de pacientes adultos con neumonía por COVID-19 que hubieran ingresado al servicio de urgencias con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, donde también se les dio seguimiento, ya que fue el área asignada para pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Se sometió el protocolo al comité de investigación y fue registrado con el folio R-2022-3701-058.

- **Definiciones operacionales.** Se consideró como *caso confirmado* a la persona que cumplió con la definición operacional mediante un caso sospechoso (persona que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes signos o síntomas: tos, fiebre o dolor de cabeza; acompañado de uno de los siguientes signos o síntomas: dificultad para respirar, dolor articular, dolor muscular, dolor de garganta, escurrimiento nasal, conjuntivitis, dolor de pecho), y que contara con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) mediante hisopado nasal mediante RT-PCR con resultado positivo. Se realizó diagnóstico de neumonía con la presencia de síntomas respiratorios más diagnóstico clínico por imagen (radiografía o tomografía simple de tórax). La variable dependiente fue *mortalidad*, la cual se define como el número de muertes en los pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2. El índice de SpO2/FiO2 fue calculado mediante la saturación de oxígeno medida al ingreso de la hospitalización con la utilización de oxime-

tría de pulso, así como la fracción inspirada de oxígeno, determinada de acuerdo con los requerimientos de oxígeno suplementario y el tipo de dispositivo documentado en la hoja de enfermería. El índice de saturación y fracción inspirada de oxígeno se dividió en tres grupos: mayor a 310, de 160-310 y menor a 160, de acuerdo con la clasificación del SDRA. Se realizaron dos subgrupos para determinar alteración del índice de SpO2/FiO2: mayor a 310 o menor a 310.

- **Tamaño de la muestra.** Se realizó a conveniencia, obtenida en un periodo de un año con un total de 175 expedientes (pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 del HGR No. 2).

- **Criterios de selección.** *Criterios de inclusión:* se incluyeron pacientes que contaban con expedientes de derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, de entre 18-90 años, hombres y mujeres, con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, que ingresaron al Hospital General Regional No. 2, con expediente completo, con registro de saturación de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno. *Criterios de exclusión:* expedientes de pacientes dependientes de oxígeno suplementario por patología de base, expedientes de pacientes que no ameritaron oxígeno suplementario durante su hospitalización, expedientes incompletos, expedientes de pacientes que fallecieron por causas no pulmonares. *Criterios de eliminación:* expedientes de pacientes que hayan fallecido antes de documentar el índice SPO2/Fio2.

- **Financiamiento.** Los gastos por el uso del material corrieron a cargo de los autores, el Instituto Mexicano del Seguro Social otorgó la autorización para la realización del estudio permitiendo acceder a los expedientes en el área de archivo en las instalaciones del Hospital General Regional No. 2.

- **Descripción del estudio.** Para la realización del presente estudio se recabaron los datos de expedientes de pacientes que fueron ingresados al servicio de Urgencias del HGR No. 2 con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, con seguimiento durante su hospitalización en el área de urgencias o en piso. Se tomaron las variables de edad, sexo, vacunación, índice de masa corporal, comorbilidades (hipertensión arterial sistémica, diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma), saturación de oxígeno, fracción inspirada de oxígeno, uso de ventilación mecánica asistida, y mortalidad.

- **Análisis estadístico.** Para conocer las características basales de la población para variables cuantitativas (edad, peso, talla, IMC) se determinó el tipo de distribución mediante la prueba Kolmogórov-Smirnov, para las variables con libre distribución se determinaron mediana y percentiles (edad), para las variables con distribución normal se calcularon media y desviación estándar (DE), para las variables cualitativas se consideraron frecuencias y porcentajes, para el análisis bivariado se determinaron Chi cuadrada para variables dicotómicas, *t* de Student para variables cuantitativas de distribución normal y *U* de Mann-Whitney para aquellas con libre distribución. Se consideró un valor de $p < 0.05$ para establecer significancia estadística. Posteriormente, aquellas variables con significancia estadística en el análisis bivariado se sometieron a análisis multivariado, considerando como medida de asociación razón de momios (RM) con intervalos de confianza al 95%.

Resultados

Se incluyeron 175 expedientes de pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2. En el cuadro I se mencionan las características demográficas de la población estudiada, de los cuales 105 eran hombres (60%), con una mediana de edad de 61 años (PE 49, 71), media de peso de 78 kg (DE 15.1), índice de masa corporal con una mediana de 29.1 kg/m2 (PE 26.2, 32.1), 27 sujetos contaban con IMC normal

Cuadro I Características basales de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2

Características demográficas	*n* = 175
Género, Masculino, *n* (%)	105 (60%)
Edad, años, Mediana, (P25-75)	61 (49, 71)
Peso, kg, Media, (±DE)	78 (15.1)
IMC, m^2, Mediana, (P25-75)	29.1 (26.2,32.1)
Normal, *n* (%)	27 (15.4%)
Sobrepeso *n* (%)	71(40.6%)
Obesidad I *n* (%)	56 (32%)
Obesidad II *n* (%)	14 (8%)
Obesidad III *n* (%)	7 (4%)
DM2, *n* (%)	70 (40%)
HAS, *n* (%)	88 (50.3%)
Saturación de oxígeno, Media, (±DE)	89 (3.37)
Índice SAFI, Media (±DE)	319.6 (103.4)
> 310, *n* (%)	125 (71.4%)
160-310, *n* (%)	41 (23.4%)
< 160, *n* (%)	9 (5.1%)
Ventilación mecánica invasiva, n (%)	41 (23.4%)
Estancia hospitalaria, días, Media (±DE)	9.4 (6.6)
Fallecimiento, *n* (%)	87 (49.7%)

(15.4%), 71 con sobrepeso (40.6%), 56 con obesidad grado I (32%), 14 con obesidad grado II (8%) y 7 con obesidad grado III (4%). En cuanto a comorbilidades se encontró que de la población total, 70 sujetos presentaban diabetes tipo 2 (40%) y 88 (50.3%) hipertensión arterial sistémica; la media de saturación de oxígeno medida al ingreso medida fue de 89% (DE ± 3.37). El índice de saturación y fracción inspirada de oxígeno se dividió en tres grupos: en 125 expedientes se corroboró índice de SAFI mayor a 310 (71.4%), en 41 el índice de SAFI fue de 160-310 (23.4%), y en 9 expedientes fue menor a 160 (5.1%). Los pacientes que requirieron manejo avanzado de vía aérea fueron 41 (23.4%). La media de días de estancia intrahospitalaria fue de 9.4 días (DE ± 6.6). Se pudieron documentar 87 defunciones (49.7%).

Los resultados del análisis bivariado se presentan en la figura 1, los cuales se obtuvieron mediante Chi cuadrada de Pearson para variables cualitativas dicotómicas. En relación con el sexo hombre y la mortalidad, el desenlace se presentó en 55 pacientes (63.2%), mientras que 50 sobrevivieron (56.8%). En relación con el sexo mujer y la mortalidad, se encontró que el total de pacientes que fallecieron fueron 32 (36.8%), y las que no fallecieron fueron 38 (43.2%) (RM: 1.30, IC95%: 0.71-2.39). Respecto a la variable edad, en el grupo de personas mayores de 60 años se presentaron 59 defunciones (67.8%), mientras que 36 sobrevivieron (40.9%) con una (RM: 1.77, IC95%: 1.26-2.48). Respecto al índice de masa corporal, los pacientes se dividieron en dos grupos, el grupo de participantes con un IMC mayor a 25 $m^2/kg/m^2$ que presentó una mortalidad de 46%, correspondiente a 40 casos, y los sobrevivientes con 45 casos (51%) (RM: 0.90, IC95%: 0.68-1.21). Las comorbilidades se asociaron con mortalidad del 77% con 66 sujetos (RM: 1.66, IC95%: 1.12-2.44).

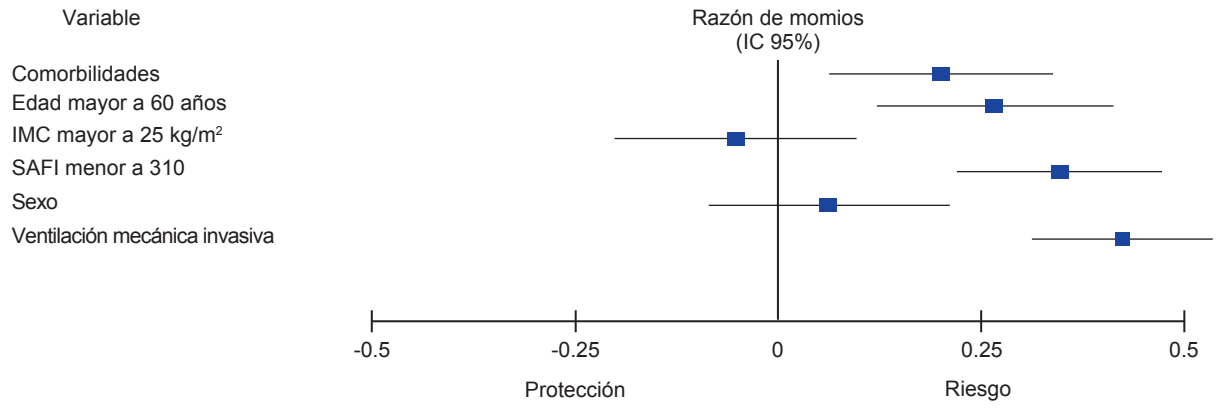
El índice de SAFI menor a 310 se encontró en 40 sujetos que fallecieron (46%) (RM: 2.12, IC95%: 2.12-1.63), 39 de los sujetos que fallecieron requirieron ventilación mecánica (44.8%), mientras que solo 2 sujetos que sobrevivieron (2.3%) requirieron ventilación mecánica (RM: 2.65, IC95%: 2.09-3.36).

Se realizó un modelo de regresión múltiple con las variables que tuvieron mayor significancia las cuales fueron: edad, IMC mayor a 25, diabetes, hipertensión arterial sistémica, índice de saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno y ventilación mecánica invasiva, con R2 de Nagelkerke de 0.51 con un logaritmo de verosimilitud de 157.12. De las variables incluidas en el modelo se consideraron las siguientes variables: edad mayor a 60 años con un beta estandarizado de 2.68, error estandarizado (ee) de 0.45, IC95%: 1.09-6.57, p = 0.03; IMC mayor a 25 kg/m^2 con un beta estandarizado de 1.25, ee de 0.55, p = 0.60; DM2 con un beta estandarizado de 2.35, ee de 0.44, IC95%: 0.99-5.59, p = 0.05; HAS con un beta estandarizado de 0.80, ee de 0.47, IC95%: 0.32-2.02, p = 0.64; índice de SAFI menor a 310 con un beta estandarizado de 6.63, ee de 0.47, IC95%: 2.64-16.65, p < 0.001; intubación endotraqueal con un beta estandarizado de 3.88, ee de 0.80, IC95%: 2.64-16.65, p < 0.001 (cuadro II). Se realizó *forest plot* de los factores de riesgo para neumonía por SARS-CoV-2, los resultados de muestran en la figura 1.

Discusión

En el presente estudio se encontró que el índice de SpO2/FiO2 es útil para la monitorización en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. El uso del índice de SpO2/FiO2 se describió y se utilizó para el síndrome de dificultad respiratoria aguda como alternativa para la PaO2/FiO2, ya que representa una ventaja, pues se trata de un procedimiento menos invasivo y/o con recursos limitados, tal como lo señaló Wick en 2022.[26] Se observó la utilidad de la

Figura 1 *Forest Plot* de *factores de riesgo* y mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2



Razón de momios de factores de riesgo en neumonía por SARS-CoV-2 y mortalidad

Cuadro II Modelo de regresión logística múltiple para mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2

Variable	Beta	Error estándar	Coeficientes estandarizados	IC 95%
Edad (mayores de 60 años)	0.98	0.45	2.68	1.09-6.57
IMC (mayor a 25 kg/m^2)	0.22	0.55	1.25	0.42-3.74
DM2	0.85	0.44	2.35	0.99-5.59
HAS	-0.21	0.47	0.80	0.32-2.02
SAFI Menor 310	1.89	0.47	6.63	2.64-16.65
Ventilación mecánica invasiva	3.88	0.80	48.43	10.05-233.24

toma desde el ingreso a urgencias, facilitando el reconocimiento temprano de SDRA. Se identificó que los pacientes con una disminución del índice menor a 310 de SpO2/FiO2 al ingreso al servicio de urgencias puede utilizarse como herramienta de cribado para los pacientes con COVID-19, tal como lo señaló Catoire en 2022.[27]

La pandemia por SARS-CoV-2 en el año 2020 tuvo un alto impacto sobre los sistemas de salud a nivel mundial, en México presentó un desafío importante por la alta demanda en cuanto a la atención médica ante la rápida propagación de COVID-19. Se identificó que la manifestación con mayor severidad de COVID-19 fue la dificultad respiratoria aguda, que lleva a fallo respiratorio y muerte.

Para la monitorización y vigilancia de la función respiratoria se observó que la saturación de oxígeno, resultó ser una herramienta útil, confiable, de fácil acceso, no invasiva, que puede ayudar a determinar la necesidad o no de oxígeno, así como la monitorización constante de la función pulmonar.

Conclusiones

Mediante la realización de este trabajo se propone el índice de SpO2/FiO2 como una herramienta para las unidades de atención médica que se encuentren con limitación de recursos, pudiendo priorizar la atención y vigilar de manera estrecha a los pacientes que presentaron neumonía por SARS-CoV-2. El índice de SpO2/FiO2 se puede utilizar para la monitorización de manera continua en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 de manera accesible, no invasiva y de uso fácil, que permite un reconocimiento temprano ante el SDRA en pacientes con neumonía por COVID-19. Se obtuvo una relación de mortalidad en pacientes y un índice de SpO2/FiO2 menor a 310, asociado a factores como: género masculino, edad mayor a 60 años, IMC mayor a 25 kg/m y ventilación mecánica invasiva. Se propone para realizar intervenciones oportunas que incidan sobre la severidad de las complicaciones en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

Las limitaciones encontradas en este estudio se relacionan con la obtención de valores poco precisos de SaO2 obtenidos mediante oximetría de pulso en pacientes que cursan con hipoperfusión tisular. Sin embargo, los beneficios para considerar el registro de SaO2/FIO2 en pacientes con COVID 19 superan las limitaciones observadas

Agradecimientos

Agradezco a mis maestros del Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica (CAIC) por trasmitirme sus conocimientos y su pasión por la investigación, así como al Instituto Mexicano del Seguro Social por proporcionar los recursos humanos y las instalaciones para llevar a cabo esta investigación.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Stratton CW, Tang YW, Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. Journal of Medical Virology. 2021;93(3):1320-1342. DOI: 10.1002/jmv.26610
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Journal of the American medical association. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.
3. Gautret P, Million M, Jarrot PA, Camoin-Jau L, Colson P, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. Expert Review of Clinical Immunology. 2020; 16 (12): 1159-1184. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1847640.
4. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy.

Journal of American Medicine Association. 2020;323(16): 1574. DOI: 10.1001/jama.2020.5394.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England Journal of Medicine. 2020;382:727-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
6. Beasley R, Chien J, Douglas J, Eastlake L, Farah C, King G, et al. Target oxygen saturation range: 92-96% Versus 94-98%. Asian Pacific Society of Respirology. 2017;22(1):200-202. DOI: 10.1111/resp.12879.
7. Dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2020(129):110493. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110493.
8. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Nahid A, Ullah A, Hosen M. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. Molecular Biology Reports. 2021;48 (4):3863-3869. DOI: 10.1007/s11033-021-06358-1.
9. Bickler PE, Feiner JR, Lipnick MS, McKleroy W. CliniCal Focus Review "Silent" Presentation of Hypoxemia and Cardiorespiratory Compensation in COVID-19. Anesthesiology. 2021;134:262-271. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003578.
10. Rodriguez A, Cardona J, Gutiérrez E, Villamizar R, Holguin Y, Escalera J. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Travel Medicine and Infectious Diseases. 2020;34:101623. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
11. Jubran A. Pulse oximetry. Critical Care 2016;19(1):272. DOI: 10.1186/s13054-015-0984-8.
12. Giamerellos E, Netea M, Rovina N, Koulouris N, Gogos C, Koutoukou T. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. Cell Host Microbe. 2020; 10;27(6):992-1000. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
13. Couzin F. The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia'. Science. 2020;368(6490):455–456. DOI: 10.1126/science.368.6490.455.
14. Rauniyar N, Pujari S, Shrestha P. Study of oxygen saturation by pulse oximetry and arterial blood gas in ICU patients: A descriptive cross-sectional study. Journal of the Nepal Medical Association. 2020;58(230):789-793. DOI: 10.31729/jnma.5536.
15. Grupo de Trabajo Mexicano COVID-19/COMMEC. Guía COVID-19 para la atención del paciente crítico con infección por SARS-CoV-2 Colegio Mexicano de Medicina Crítica. Medicina Critica. 2020;34(1):7-42. DOI:10.35366/93279.
16. Rice T, Wheeler A, Bernard G, Hayden D, Schoenfeld D, Ware L. Comparison of the SpO2/FIO2 ratio and the PaO 2/FIO2 ratio in patients with acute lung injury or ARDS. Chest. 2007; 132(2):410-417. DOI: 10.1378/chest.07-0617.
17. Serrano A, Trillo E, García L, del Rio A, Molina F, Velilla S. Pulse oximetry: Role in the COVID-19 patient at home. Medicina de familia SEMERGEN. 2021;48(1):70-77. DOI: 10.1016/j.semerg.2021.03.004.
18. Luks A, Swenson E. Pulse oximetry for monitoring patients with COVID-19 at home potential pitfalls and practical guidance. Annals of the American Thoracic Society 2020;17(9):1040-1046. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202005-418FR.
19. Festic E, Bansal V, Kor D, Gajic O. SpO2/FiO2 ratio on hospital admission is an indicator of early acute respiratory distress syndrome development among patients at risk. Journal of Intensive Care Medicine. 2020;30(4):209-16. DOI: 10.1177/0885066613516411
20. Roozeman J, Mazzinari G, Neto A, Hollmann M, Paulus F, Schultz M, Pisani L. Prognostication using SPO2/FIO2 in invasively ventilated ICU patients with ARDS due to COVID 19 – Insights from the PRoVENT-COVID study. Journal of critical care. 2020;68:31-37. DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.11.009.
21. Choi K, Hong H, Kim E. The association between mortality and the oxygen saturation and fraction of inhaled oxygen in patients requiring oxygen therapy due to COVID-19– Associated pneumonia. Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2021;84(2):125-133. DOI: 10.4046/trd.2020.0126.
22. Wang C, Wei L, Shu K, Chih L, Chien C. The Value of Oxygenation Saturation Index in Predicting the Outcomes of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrom. Journal of Clinical Medicine. 2018;7(8):205. DOI: 10.3390/jcm7080205.
23. Lu X, Jiang L, Chen T, Wang Y, Zhang B, Hong Y, et al. Continuously available ratio of SpO2/FiO2serves as a noninvasive prognostic marker for intensive care patients with COVID-19. Respiratory Research. 2020;21(1):194. DOI: 10.1186/s12931-020-01455-4.
24. Rauniyar N, Pujari S, Shrestha P. Study of oxygen saturation by pulse oximetry and arterial blood gas in ICU patients: A descriptive cross sectional study. Journal Nepal Medicine Association. 2020;58(230):789-793. DOI: 10.31729/jnma.5536.
25. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao K, Li G, Somers V. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID 19. Mayo clinic. 2020;(6):1138-1147. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006.
26. Wick K, Matthay M, Ware L. Pulse oximetry for the diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome. Lancet Respiratory Medicine. 2022;10(11);1086-1098. DOI: 10.1016/S2213-2600
27. Catoire P, Tellier E, de la Riviere C, Beauvieux M, Valdenaire G, Galinski M, et al. Assessment of the SpO2/FiO2 ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department. American Journal Emergency Medicine. 2021;44:116-120. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.01.092

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Variabilidad interobservador en el diagnóstico de obstrucción del tracto de salida vesical en mujeres

Interobserver agreement in the diagnosis of bladder outlet obstruction in women

Ana Silvia Vidal-Brandt[1a], Patricia Castro-Núñez[1b], Immer Noyola-Ávila[1c], Uziel Rodríguez-Muñoz[1d], Efraín Maldonado-Alcaraz[1e], Jorge Moreno-Palacios[1f]

Resumen

Introducción: el diagnóstico de obstrucción de tracto de salida vesical (OTSV) en mujeres supone un reto para la urología funcional. En México existen pocos datos que reporten la prevalencia de OTSV en mujeres, siendo de hasta el 24% en un grupo de pacientes.
Objetivo: comparar seis definiciones diferentes de *obstrucción de tracto de salida vesical* (OTSV) en mujeres y evaluar la concordancia entre observadores en un entorno educativo.
Material y métodos: evaluación retrospectiva de estudios urodinámicos de mujeres con y sin diagnóstico de OTSV. Se evaluaron las definiciones de Farrar, Chassagne, Lemack, Defreitas, Blavais y Groutz y Solomon-Greenwell. A todos los participantes se les brindó un taller teórico-práctico para analizar los estudios urodinámicos en su fase de flujo-presión y diagnosticar la OTSV. Los estudios urodinámicos fueron revisados de forma independiente por cinco observadores. La concordancia interobservador para clasificar a los pacientes como obstruidos se evaluó mediante análisis estadístico de confiabilidad kappa. Se clasificó el tipo de errores que cometieron los participantes, error de interpretación de estudios urodinámicos y error de cálculo en los criterios.
Resultados: se revisaron en total 28 estudios urodinámicos. Todos los observadores tuvieron una concordancia buena de (0.64-0.78) para clasificar OTSV usando todas las definiciones excepto las de Lemack y Solomon-Greenwell. Se encontraron un total de 120 errores de 840 respuestas, 45.8% errores de interpretación y 54.1% error de cálculo de la ecuación. Los participantes eligieron la definición de Solomon-Greenwell, la más difícil.
Conclusión: las definiciones de Chassagne, Defreitas y Farrar demostraron una concordancia sustancial entre observadores. Las definiciones de Solomon-Greenwell y Lemack tuvieron el mayor grado de dificultad y el menor nivel de acuerdo.

Abstract

Background: The diagnosis of bladder outlet obstruction (BOO) in women is a challenge for functional urology. In Mexico there are few data that report the prevalence of OTSV in women, being up to 24% in a group of patients.
Objective: The aim of this study is to compare six different definitions of bladder outlet obstruction and evaluate the interobserver agreement in an educational setting.
Material and methods: Urodynamic studies (UDS) of women with and without diagnosis of BOO were retrospectively assesed. Farrar, Chassagne, Lemack, Defreitas, Blavais and Groutz, Solomon-Greenwell definitions were evaluated. All UDS were independently reviewed by 5 observers. The easiest, the hardest and the fastest were chosen. Interobserver agreement to classify the patients as obstructed was assessed by kappa reliability statistical analysis. We classified the type of mistakes the participants made; error of interpretation and miscalculation.
Results: A total of 28 urodynamic studies were reviewed. All observers had a substantial agreement (0.64-0.78) to classify BOO using all but Lemack and Solomon-Greenwell definitions. A total 120 errors from 840 responses were found; 45.8% errors of interpretation of UDS and 54.1% miscalculation of the equation. Finally, all the participants chose the Solomon-Greenwell was the most difficult definition.
Conclusion: Chassagne, Defreitas and Farrar definitions proved substantial interobserver agreement. Solomon-Greenwell and Lemack´s definitions had the highest number of pitfalls and the lowest level of agreement.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Urología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-0946-7374[a], 0000-0003-1708-3159[b], 0000-0001-8370-5898[c], 0000-0002-4570-3186[d], 0000-0002-4308-2662[e], 0000-0001-9994-4922[f]

Palabras clave	Keywords
Trastornos Urinarios	Urination Disorders
Mujeres	Women
Vejiga Urinaria	Urinary Bladder
Estudio de Concordancia	Concordance Analysis

Fecha de recibido: 24/01/2023 **Fecha de aceptado**: 10/02/2023

Comunicación con:
Jorge Moreno Palacios
jorgemorenomd@gmail.com
55 5627 6900, extensión 21516

Cómo citar este artículo: Vidal-Brandt AS, Castro-Núñez P, Noyola-Ávila I *et al.* Variabilidad interobservador en el diagnóstico de obstrucción del tracto de salida vesical en mujeres. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S422-8. doi: 10.5281/zenodo.8319775

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

El diagnóstico de obstrucción de tracto de salida vesical (OTSV) en mujeres supone un reto para la urología funcional. En México existen pocos datos que reporten la prevalencia de OTSV en mujeres, siendo de hasta el 24% en un grupo de mujeres estudiado por síntomas de disfunción de vaciamiento en México.[1]

La OTSV resulta de varios factores etiopatogénicos funcionales o anatómicos,[2] la posibilidad de un diagnóstico de OTSV femenino siempre debe tenerse en cuenta cuando una mujer tiene síntomas de tracto urinario inferior (STUI). El primer paso es realizar un análisis de orina para excluir una infección del tracto urinario. En los casos sin infecciones del tracto urinario (ITU), o cuando esta ha sido tratada, se debe realizar uroflujometría con orina residual posmiccional. Si hay algún hallazgo anormal en la uroflujometría se debe considerar un estudio urodinámico (UDS) o videourodinámico (VUD).[3]

Los criterios diagnósticos relativamente homogéneos aplicables en los hombres son inexactos para las mujeres y la razón más probable de la amplia variación en las tasas de prevalencia de OTSV en mujeres es la falta de definiciones estándar para su diagnóstico. Datos obtenidos en el estudio realizado por Groutz *et al.* indican que el índice de síntomas de la AUA puede usarse como un índice de molestias en mujeres con OTSV, similar a su uso en hombres. Sin embargo, sus resultados respaldan aún más la falta de correlación del índice de síntomas de la AUA con parámetros objetivos de OTSV.[4]

Las Guías de la Sociedad Americana de Urología para la urodinámica en adultos establece que *los médicos pueden realizar un estudio VUD en pacientes adecuadamente seleccionados para localizar el nivel de obstrucción en mujeres con OTSV*;[5] especialmente en aquellas en quienes se sospecha contractura primaria del cuello vesical,[6] siendo el estudio con mayor precisión para su diagnóstico, sin embargo se debe tener en cuenta que no siempre está disponible y su costo es más elevado que el de un estudio urodinámico convencional.

Los valores de corte de presión y flujo para el diagnóstico de OTSV en mujeres se han desarrollado desde 1998 por Chassagne *et al*.[7] La OTSV se evalúa en estudios funcionales utilizando la presión del detrusor a flujo máximo (PdetQmax). La OTSV en mujeres es definida por la Sociedad Internacional de Continencia (ICS) como "*una disminución de la tasa de flujo de orina y/o presencia de un residuo posmiccional elevado y una presión del detrusor aumentada*".[8] La prevalencia en estudios internacionales se reporta entre el 2-23%.[9] La falta de un acuerdo universal en el estudio de flujo-presión urodinámico ha resultado en el desarrollo de muchas definiciones para OTSV en mujeres con diferentes valores de corte para el diagnóstico.

Nitti *et al*., usando evidencia de imágenes, enfatizaron que el diagnóstico definitivo de OTSV femenina debe hacerse mediante imágenes en fase de vaciamiento de VUD con alta presión del detrusor, baja tasa de flujo y aumento de orina residual (OR).[10]

El diagnóstico de este padecimiento es relevante, ya que los objetivos del tratamiento deben estar orientados a la preservación del tracto urinario superior, control de infecciones, mejora de los STUI y evitar el uso de sonda.[3]

Como ya se definió en párrafos anteriores, los criterios diagnósticos se encuentran más estandarizados en hombres, existiendo en mujeres múltiples definiciones, siendo el objetivo ideal que sean de fácil entendimiento y aplicación para cualquier urólogo graduado o en formación.

El objetivo de este estudio es comparar seis definiciones de OTSV en mujeres y evaluar la concordancia entre observadores en un entorno educativo.

Materiales y métodos

Este estudio fue aprobado por el Comité de ética de revisión institucional del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se evaluaron retrospectivamente 30 estudios urodinámicos diferentes de mujeres con y sin diagnóstico de OTSV, obtenidos de la base de datos del departamento de Urodinamia (todos los estudios fueron realizados por un urólogo capacitado en urología funcional siguiendo las recomendaciones de buenas prácticas urodinámicas de la ICS). Un urólogo con formación (10 años de experiencia) en urología funcional analizó la información de los estudios urodinámicos con base en las definiciones de Farrar (Qmax < 15 mL/s y Vol > 200 mL),[11] Chassagne (Qmax ≤ 15 mL/s y PdetQmax > 20 cmH20),[7] Lemack (Qmax < 11 mL/s y PdetQmax >21 cmH20),[12] Defreitas (Qmax < 12 mL/s o PdetQmax > 25 cmH20),[13] Blavais y Groutz (PdetQmax > Qmax + 7)[14] y Solomon-Greenwell (PdetQmax > 2.2 Qmax + 5),[15] clasificándolos en *obstruidos* y *no obstruidos* (figura 1).

Previo consentimiento, a todos los participantes se les brindó un taller teórico-práctico para poder analizar los estudios urodinámicos de flujo-presión y diagnosticar la OTSV utilizando seis definiciones urodinámicas diferentes. Todos los estudios urodinámicos se revisaron de forma independiente y se utilizaron las seis definiciones diferentes para clasificar a cada paciente como obstruido o no obstruido por los cinco observadores. El grupo de observadores se con-

Figura 1 Variabilidad interobservador en el diagnóstico de obstrucción del tracto de salida vesical en mujeres

formó por cuatro residentes de urología de diferentes años y un urólogo sin una experiencia urodinámica formal. A cada participante se le dieron 45 minutos para clasificar los estudios. Se les proporcionaron los gráficos de flujo-presión y se les indicó escribir, para cada definición, los valores elegidos. Finalmente, eligieron las definiciones más fáciles, más difíciles y rápidas en función de su apreciación personal.

La concordancia interobservador para clasificar a los pacientes como *obstruidos* se evaluó mediante el análisis estadístico de confiabilidad *kappa*, comparando cada uno de los cinco observadores con el urólogo capacitado en urología funcional. Los valores de corte para este análisis fueron: < 0 *sin concordancia*; 0.01-0.2 *concordancia mínima*; 0.21-0.40 *concordancia baja*; 0.41-0.60 *concordancia moderada*; 0.61-0.80 *concordancia buena*; 0.81-1.0 *concordancia alta*.[16] Se clasificó el tipo de errores que cometieron los participantes: error de interpretación de estudios urodinámicos (lectura inapropiada de valores) y error de cálculo en los criterios (uso incorrecto de los criterios). El tamaño de la muestra se calculó para obtener un 60% de concordancia interobservador (intervalo de confianza del 95%) utilizando una fórmula de una proporción, por lo que se debían analizar en total 28 estudios. Para la comparación entre el tipo de error, según la experiencia del observador por año de residencia, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.

Para el análisis estadístico se utilizó IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 23.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., EE. UU.). Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.5$.

Resultados

Se revisaron en total 30 estudios urodinámicos y se excluyeron 2 por falta de control de calidad. Dieciséis estudios fueron clasificados por el especialista en urología funcional como obstruidos y los otros doce como no obstruidos, esta clasificación sirvió como parámetro principal para comparar las respuestas de los observadores. Todos los observadores tuvieron una concordancia buena (0.64-0.78) para clasificar OTSV en mujeres usando todas las definiciones, excepto las de Lemack y Solomon-Greenwell (cuadro I).

El tipo de error durante el análisis de los estudios urodinámicos por definición se muestra en la figura 2.

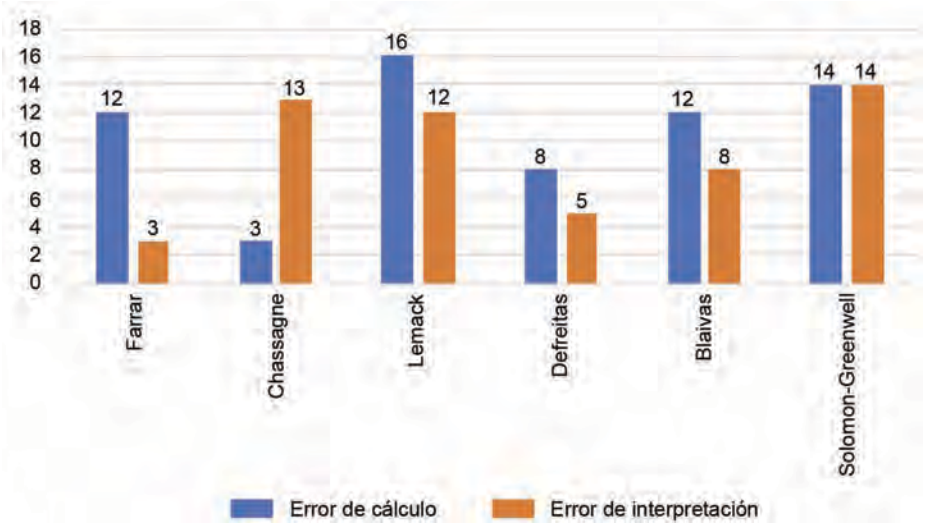
Se encontraron en total 120 errores de 168 respuestas; el 45.8% fueron errores de interpretación y el 54.1% errores de cálculo de la ecuación. Fueron las definiciones de

Cuadro I Concordancia Interobservador de las definiciones urodinámicas para OTSV en mujeres

Definición	Kappa	Valor de *p*
Farrar	0.704	0.04
Chassagne	0.788	0.00
Lemack	0.573	0.00
Defreitas	0.719	0.04
Blaivas	0.643	0.00
Solomon-Greenwell	0.548	0.07

$p < 0.05$ = significativa

Figura 2 Tipo de error por definición en el análisis del estudio urodinámico



Solomon-Greenwell y Farrar en las que se produjeron más errores. El cuadro II muestra el tipo de errores de cada participante según su nivel de experiencia.

Finalmente, todos los participantes eligieron la de Solomon-Greenwell como la definición más difícil, siendo las más fáciles y rápidas las de Defreitas y Farrar.

Discusión

La falta de consenso y la estandarización para una definición operativa de OTSV en la población femenina ha creado un hueco de conocimiento para que surjan varias definiciones. Pang KH *et al.* en una revisión sistemática concluyen que la evidencia disponible sobre las pruebas diagnósticas para la OTSV femenina es limitada y heterogénea.[2]

Dentro de las causas de disfunción de vaciamiento en las mujeres, entre las que se incluye la OTSV, los síntomas en las mujeres son menos específicos que en los hombres, y, al igual que ellos, las mujeres también muestran un Qmax reducido y presiones del detrusor aumentadas. Sin embargo, dado que los rangos de normalidad de muchos índices urodinámicos para mujeres son diferentes a los de los hombres, así como las estructuras anatómicas y los mecanismos de vaciado, se puede deducir que los criterios diagnósticos para OTSV en mujeres son claramente diferentes. En un estudio realizado por Sun *et al.* se identificó que la prevalencia de dificultad miccional en pacientes mujeres con STUI que acuden a la consulta de urología fue del 12.8%.[17]

De acuerdo con un estudio de Stanton *et al.*, con 600 pacientes mujeres que se quejaron de STUI, 195 reportaron dificultades para orinar y, de entre ellas, 87 (14.5 %) tenían una tasa de flujo máximo (Qmax) de 15 mL/s o menos, o más de 200 mL de orina residual.[18] Por otro lado, Kim *et al.* reportaron que de 205 pacientes mujeres que visitaron las consultas externas de urología y manifestaron STUI, 34 (16,6 %) se quejaron de OTSV.[19]

El control de calidad y la estandarización de la práctica urodinámica son un paso crítico para establecer un diagnóstico y manejo precisos.[20] La elección de la definición urodinámica más reproducible reuniría a todos estos pacientes en un grupo más homogéneo en el que se pudieran probar los tratamientos y comparar sus resultados. Idealmente, esta definición podría ser aplicada para su accesibilidad por

Cuadro II Tipo de error según el grado de experiencia del observador

Tipo de error	Primero (%)	Segundo (%)	Tercero (%)	Cuarto (%)	Urólogo graduado (%)	*p*
Error de cálculo (*n* = 65)	19 (29)	11 (17)	10 (15)	11 (17)	9 (14)	0.406
Error de interpretación (*n* = 55)	22 (40)	6 (11)	8 (15)	4 (7)	15 (27)	0.41
Total (*n* = 120)	41 (34)	22 (18)	18 (15)	15 (12)	24 (20)	0.406

$p < 0.05$ = significativa

los profesionales de la salud involucrados en el manejo de estos pacientes.

En un estudio realizado por González Ruíz *et al*., donde se revisaron 300 estudios urodinámicos, 72 de estos fueron clasificados como disfunción de vaciamiento, de acuerdo con los criterios de Blaivas, concluyendo que es una patología frecuente y la esclareciendo la necesidad de tener fórmulas estandarizadas para llegar a su diagnóstico.[1]

El índice de Solomon-Greenwell se ha considerado como el más difícil y, frecuentemente, da lugar a errores de cálculo debido a su complejidad. Además, es la última definición que se ha creado para indicar la probabilidad de OTSV femenina, sin embargo, se ha reportado que su sensibilidad no es satisfactoria.[21] Se aplicaron los criterios de Nitti en su cohorte de estudio para confirmar el diagnóstico de OTSV femenina y desarrollaron el nomograma basado en los parámetros de los estudios de flujo-presión. La fórmula del índice OTSV en mujeres (BOOIf) es: PdetQmax – 2.2 × Qmax, similar a la ecuación del índice en hombres. Desarrollaron y validaron su nomograma utilizando los datos de 535 mujeres que tenían videourodinamia. La línea límite de decisión estuvo determinada por el umbral: Pdet. Qmax = 2.2*Qmax + 5, con una sensibilidad de 0.86 y una especificidad de 0.93 para el diagnóstico de OTSV en mujeres. Además, reportan la concordancia de siete definiciones urodinámicas con su definición, variando desde 0.59-0.81. Sus datos sugieren que el nomograma de Blaivas-Groutz es el más sensible (0.98) pero el menos específico (0.62). Por el contrario, la definición de Lemack fue la menos sensible (0.57) pero la más específica (0.98).[14]

En un estudio realizado en México por Castro *et al.* se demostró que el nomograma de Solomon-Greenwell tiene un valor diagnóstico útil para la OTSV, proporcionando la mayor sensibilidad y especificidad (de hasta 100%), en comparación con las otras definiciones.[22] Mai *et al.* evaluaron la validez externa del nomograma de Solomon-Greenwell mediante VUDS, encontraron una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de un BOOIf < 0 para excluir una OTSV del 90%, 91%, 92% y 87%, respectivamente. La sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de un BOOIf > 5 para el diagnóstico de OTSV femenino fueron del 79%, 96%, 92% y 88%, respectivamente. Cuando el punto de corte se fijó en > 18, la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN fueron del 47%, 100%, 100% y 75%, respectivamente.[6]

La Consulta Internacional de Investigación de la Sociedad de Incontinencia (ICI-RS) concluyó que no había un nomograma óptimo para OTSV femenino, ya que, debido a la menor longitud de la uretra y la menor resistencia de la uretra, las mujeres pueden orinar con eficacia mediante esfuerzo abdominal. Por lo tanto, el diagnóstico de OTSV femenino basado solo en PdetQmax y Qmax podría ser problemático.[23]

En otro estudio realizado en México por Chairez *et al.* se analizaron 79 estudios de flujo-presión de mujeres con disfunción de vaciamiento vesical, las cuales fueron sometidas a esfinterotomía. Se comparó el Qmax libre y la pDetqmax antes y después del procedimiento quirúrgico mediante el nomograma de Zimmern, encontrando una tasa de diagnóstico de obstrucción del 90% y 35%, respectivamente; concluyendo que el nomograma de Zimmern-Defreitas es un estudio útil para el diagnóstico y seguimiento de mujeres con disfunción del vaciamiento, secundario a obstrucción del conducto de salida vesical.[24]

Este estudio demostró que las definiciones de Chassagne, Defreitas y Farrar tienen la mejor variabilidad interobservador y la mayor concordancia. También se demostró que estas definiciones disminuyen los errores aritméticos y se consideraron rápidas y fáciles de realizar. Además, se intentó evaluar la aplicación de los nomogramas que existen para OTSV, aunque ya se han reportado múltiples estudios donde se evalúa su capacidad diagnóstica, sin embargo, ninguno de ellos ha evaluado su practicidad y su concordandia al momento de ser aplicados. En este estudio se encontró que los errores de cálculo y los errores de interpretación son inversamente proporcionales al año de residencia, y esto se puede explicar por el mayor tiempo de permanencia en el departamento de urodinamia. Los malos resultados del urólogo graduado pueden ser consecuencia de que su práctica urológica habitual no esté enfocada a la urología funcional.

La definición operativa ideal debe ser fácil y basarse en datos confiables obtenidos del perfil de flujo-presión para evitar la subjetividad, asimismo debe ser calculada por el urodinamista sin utilizar el *software* informático de la máquina de urodinamia que, en ocasiones, puede cometer errores. En caso de que se realicen algunos cálculos aritméticos, estos deben ser lo más simples posible. Whiteside *et al.* evaluaron esto en una población de mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo y encontraron una concordancia para este diagnóstico de 0.78.[25] Zimmern *et al.* informaron una concordancia entre 0.7 a 0.9 para los parámetros de cistometría de llenado en la misma población.[26]

Es necesario estudiar la concordancia entre médicos para unificar criterios diagnósticos. Sin embargo, en el futuro se requieren estudios más amplios en la población femenina. Se necesita mejorar y estandarizar las definiciones urodinámicas de obstrucción en mujeres para proporcionar un marco de consenso para estudios futuros.

Una limitación del estudio es que la reproducibilidad de la clasificación entre observadores puede verse afectada

por su diferente experiencia, práctica y objetividad. Sin embargo, la practicidad, simplicidad y entendimiento de las fórmulas empleadas, idealmente no deberían variar de manera considerable entre los urológos, para que de esta manera se tengan criterios y diagnósticos unificados. Más estudios con mayor número de pacientes y observadores de diferentes instituciones darían más información sobre la concordancia interobservador.

Conclusión

Las definiciones de Chassagne, Defreitas y Farrar demostraron una concordancia buena entre observadores. Las definiciones de Solomon-Greenwell y Lemack tuvieron el mayor grado de dificultad y el menor nivel de acuerdo respectivamente. Si bien son importantes tanto la sensibilidad como la especificidad de los nomogramas y fórmulas, es importante también conocer la facilidad de aplicación que pueden llegar a tener, ya que de eso dependerá también la precisión de diagnóstica que puedan alcanzar. Aunque se trata de un estudio con una muestra pequeña, será importante realizar estudios mas extensos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Ruiz MIG. Prevalencia de disfunción de vaciado vesical y hallazgos clínico-urodinámicos en dos unidades uroginecológicas. Ginecol Obstet MÉXICO. 2005;
2. Pang KH, Campi R, Arlandis S, et al. Diagnostic Tests for Female Bladder Outlet Obstruction: A Systematic Review from the European Association of Urology Non-neurogenic Female LUTS Guidelines Panel. Eur Urol Focus. 2022;8(4):1015-1030. doi: 10.1016/j.euf.2021.09.003.
3. Lin CD, Kuo HC, Yang SS. Diagnosis and Management of Bladder Outlet Obstruction in Women. Low Urin Tract Symptoms. 2016;8(1):30-7. doi: 10.1111/luts.12094.
4. Groutz A, Blaivas JG, Fait G, Sassone AM, Chaikin DC, Gordon D. The significance of the American Urological Association symptom index score in the evaluation of women with bladder outlet obstruction. J Urol. 2000;163(1):207-11.
5. Winters JC, Dmochowski RR, Goldman HB, et al. American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction. Urodynamic studies in adults: AUA/SUFU guideline. J Urol. 2012;188(6 Suppl):2464-72. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.081.
6. Mai HC, Wu RC, Lin VC, Kuo WW, Wu CH. External validation of Solomon-Greenwell nomogram for female bladder outlet obstruction. Neurourol Urodyn. 2022;41(2):626-632. doi: 10.1002/nau.24863.
7. Chassagne S, Bernier PA, Haab F, Roehrborn CG, Reisch JS, Zimmern PE. Proposed cutoff values to define bladder outlet obstruction in women. Urology. 1998;51(3):408-11. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00634-1.
8. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Int Urogynecol J. 2010;21(1):5-26. doi: 10.1007/s00192-009-0976-9.
9. Panicker JN, Anding R, Arlandis S, et al. Do we understand voiding dysfunction in women? Current understanding and future perspectives: ICI-RS 2017. Neurourol Urodyn. 2018;37 (S4):S75-S85. DOI: 10.1002/nau.23709
10. Nitti VW, Tu LM, Gitlin J. Diagnosing bladder outlet obstruction in women. J Urol. 1999;161(5):1535-40.
11. Farrar DJ, Osborne JL, Stephenson TP, Whiteside CG, Weir J, Berry J, Milroy EJ, Warwick RT. A urodynamic view of bladder outflow obstruction in the female: factors influencing the results of treatment. Br J Urol. 1975;47(7):815-22. doi: 10.1111/j.1464-410x.1975.tb04062.x. PMID: 1241332.
12. Lemack GE, Zimmern PE. Pressure flow analysis may aid in identifying women with outflow obstruction. J Urol. 2000;163 (6):1823-8.
13. Defreitas GA, Zimmern PE, Lemack GE, Shariat SF. Refining diagnosis of anatomic female bladder outlet obstruction: comparison of pressure-flow study parameters in clinically obstructed women with those of normal controls. Urology. 2004;64(4):675-9; discussion 679-81. doi: 10.1016/j.urology.2004.04.089.
14. Blaivas JG, Groutz A. Bladder outlet obstruction nomogram for women with lower urinary tract symptomatology. Neurourol Urodyn. 2000;19(5):553-64. doi: 10.1002/1520-6777(2000)19:5<553::aid-nau2>3.0.co;2-b.
15. Solomon E, Yasmin H, Duffy M, Rashid T, Akinluyi E, Greenwell TJ. Developing and validating a new nomogram for diagnosing bladder outlet obstruction in women. Neurourol Urodyn. 2018;37(1):368-378. doi: 10.1002/nau.23307.
16. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977;33(1):159-74.
17. Choi YS, Kim JC, Lee KS, et al. Analysis of female voiding dysfunction: a prospective, multi-center study. Int Urol Nephrol. 2013;45(4):989-94. doi: 10.1007/s11255-013-0475-2.
18. Stanton SL, Ozsoy C, Hilton P. Voiding difficulties in the female: prevalence, clinical and urodynamic review. Obstet Gynecol. 1983;61(2):144-7.
19. Chassagne S, Bernier PA, Haab F, Roehrborn CG, Reisch JS, Zimmern PE. Proposed cutoff values to define bladder outlet obstruction in women. Urology. 1998;51(3):408-11. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00634-1.
20. Rosier PFWM, Schaefer W, Lose G, et al. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. Neurourol Urodyn. 2017;36(5):1243-1260. doi: 10.1002/nau.23124.
21. Lindsay J, Solomon E, Nadeem M, et al. Treatment validation of the Solomon-Greenwell nomogram for female bladder

outlet obstruction. Neurourol Urodyn. 2020;39(5):1371-1377. doi: 10.1002/nau.24347. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32249980.
22. Castro NP, Noyola ÁI, Maldonado AE, et al. Solomon-Greenwell as the most accurate nomogram for female bladder outlet obstruction. Revista Mexicana de Urología. 2007;82(6):2022. DOI: 10.48193/revistamexicanadeurologa.v82i6.873.
23. Rademakers K, Apostolidis A, Constantinou C. Recommendations for future development of contractility and obstruction nomograms for women. ICI-RS 2014. Neurourol Urodyn. 2016;35(2):307-11. doi: 10.1002/nau.22776.
24. Rivera CA, Castro NP, Serrano BE, et al. Nomograma de Zimmern como prueba diagnóstica en mujeres con disfunción del vaciamiento vesical y tratadas mediante esfinterotomía anteromedial. Bol Col Mex Urol. 2021;36:1-6. DOI: https://doi.org/10.24245/bcmurol.6752
25. Whiteside JL, Hijaz A, Imrey PB, et al. Reliability and agreement of urodynamics interpretations in a female pelvic medicine center. Obstet Gynecol. 2006;108(2):315-23. DOI: 10.1097/01.AOG.0000227778.77189.2d.
26. Zimmern P, Nager CW, Albo M, Fitzgerald MP, McDermott S; Urinary Incontinence Treatment Network. Interrater reliability of filling cystometrogram interpretation in a multicenter study. J Urol. 2006;175(6):2174-7.DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00343-0.

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Impacto de la diálisis peritoneal en la calidad de vida de adultos mayores

Peritoneal dialysis impact on quality of life in elderly

Josafat Francisco Martínez-Magaña[1,4a], Marycarmen Godínez-Victoria[2b], Abraham Edgar Gracia-Ramos[1c], Ana Lilia García-Hernández[3d]

Resumen

Introducción: en la actualidad, los adultos mayores (AM) viven más años, pero con más enfermedades y síndromes geriátricos, lo cual puede deteriorar su calidad de vida (CV). La diálisis peritoneal (DP) es una terapia de sustitución renal que pretende mejorar la esperanza y la CV, aunque esto es incierto en los AM. Por lo tanto, comparar la CV antes y después de iniciar la DP en esta población permite saber si existe un beneficio a ese nivel.
Objetivo: identificar la CV con la que cuentan los AM antes y después de DP.
Material y métodos: cohorte prospectiva, comparativa, tipo antes y después en AM con enfermedad renal terminal quienes se hospitalizaron para iniciar DP. La CV se determinó con el instrumento KDQOL SF 1.3, antes y dos meses después de la DP. El análisis estadístico consistió en *t* pareada entre el puntaje de CV basal y después. Entre las características basales y la variable CV se obtuvieron riesgos con intervalos de confianza al 95%, así como Chi cuadrada. Se tomó como significativa una *p* bilateral de ≤ 0.05.
Resultados: 21 pacientes. Luego de dos meses iniciada la DP, el valor promedio de la CV mostró un incremento en comparación con la CV basal, (63.47 [DE: 16.63] frente a 56.83 [DE: 16.01], $p = 0.22$. En la séptima década de la vida, la DP produjo un incremento de 13.01 puntos en la CV ($p = 0.04$).
Conclusiones: la DP mejora la CV en AM de la séptima década de la vida.

Abstract

Background: Nowadays elderly live longer but with more diseases and geriatric syndromes which can deteriorate their quality of life (QoL). Peritoneal dialysis (PD) is a renal replacement therapy which seeks to prolong and improve QoL; however, this is uncertain in elderly. Therefore, comparing QoL before and after starting dialysis in this population may let us know if there is a benefit at this level.
Objective: Identify the QoL that patients have before and after PD.
Material and methods: Longitudinal, comparative, prospective cohort, before and after study. Elderly with End Stage Renal Disease in whom hospitalization for PD was indicated. QoL was measured the instrument KDQOL SF 1.3. before and after 2 months of PD. Statistical Analysis: *T* paired test was performed with the basal value of QoL and after. Risks with 95% confidence intervals and X2 were obtained between the basal characteristics and the dependent variable of QoL.
Results: Twenty one patients. After 2 months the QoL had an increment in comparison to basal QoL, (63.47 [SD 16.63] vs. 56.83 [16.01], $p = 0.22$. In the 7th decade PD increased QoL by 13.01 points ($p = 0.04$).
Conclusions: PD increases QoL in the 7th decade.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Servicio de Medicina Interna y Geriatría. Ciudad de México, México
[2]Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación. Ciudad de México, México
[3]Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Sección de Osteoinmunología, Laboratorio de Investigación Odontológica. Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México
[4]Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Maestría en Ciencias de la Salud. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-7685-4059[a], 0000-0003-3317-7980[b], 0000-0003-1842-2554[c], 0000-0001-7682-6878[d]

Palabras clave
Adulto Mayor
Calidad de Vida
Diálisis Peritoneal
Estudios de Cohortes

Keywords
Aged
Quality of Life
Peritoneal Dialysis
Cohort Studies

Fecha de recibido: 24/12/2022

Fecha de aceptado: 08/03/2023

Comunicación con:
Josafat Francisco Martínez Magaña
dr.josafatmtz@gmail.com
22 9133 7947

Cómo citar este artículo: Martínez-Magaña JF, Godínez-Victoria M, Gracia-Ramos AE *et al.* Impacto de la diálisis peritoneal en la calidad de vida de adultos mayores. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S429-36. doi: 10.5281/zenodo.8319823

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

A nivel global, la esperanza de vida de los adultos mayores (AM) se ha incrementado debido, en gran medida, a los avances en la medicina. Esto no implica necesariamente que la prolongación de la vida sea equivalente a *vivir mejor* ya que la presencia de enfermedades y la necesidad de hospitalizaciones pueden afectar la calidad de vida (CV).[1] La CV es la manera en que una persona percibe la vida, todo ello permeado por sus actividades, salud física, estado psicológico, creencias y rol social.[2,3] En México, según el índice global de CV, nos encontramos en lugar 36 de 96 países, con 56.3 puntos.[4] En la Encuesta Nacional De Salud y Envejecimiento de México los AM reportaron tener un estado de salud *regular*.[5] En pacientes en tratamiento por enfermedad renal puede existir un deterioro de la CV debido a la multicomorbilidad.[6,7] En nuestro medio, la diálisis peritoneal (DP) es la terapia de sustitución renal más frecuentemente utilizada, debido a que es más costo-efectiva que la hemodiálisis. En el 2014, se reportó que el 59% de los pacientes en terapia de sustitución renal atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se encuentran en DP.[8] Las terapias de sustitución renal modifican los síntomas de la enfermedad renal, por lo que se esperaría una mejora en la CV y sobrevida. Sin embargo, en una revisión sistemática que incluyó estudios realizados en Europa, en los que comparó el manejo conservador y la terapia de sustitución renal, no se encontró una mayor sobrevida en AM con comorbilidades y en mayores de 80 años, en tanto que la CV, las hospitalizaciones y la carga de síntomas no se modificaron en este grupo de pacientes con manejo conservador.[9,10]

Cabe mencionar que la DP se encuentra relacionada adicionalmente con otros desenlaces que también pueden afectar a los AM como mortalidad, infecciones y disfunción de catéter.[11] No obstante, es posible que esta información no sea equiparable al escenario latinoamericano debido a sus diferencias en la estructura del sector salud.[12] Por lo anterior, los objetivos de este estudio fueron analizar el impacto que tiene el inicio de la DP sobre la CV (utilizando el instrumento KDQOLSF 1.3, el cual es el más utilizado en estudios con pacientes de enfermedad renal actualmente validado para población mexicana)[13] y sus desenlaces en una cohorte de AM con diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal atendidos en el IMSS.

Material y métodos

- Diseño del estudio. Cohorte prospectiva, comparativa, tipo antes y después. Objetivo primario: identificar la CV de los AM antes y después de la DP. Objetivo secundario: documentar los resultados adversos luego de dos meses de haber comenzado la DP (hospitalizaciones, mortalidad, disfunción catéter, peritonitis).

- Localización. Se realizó en el departamento de Medicina Interna del Hospital General en el Centro Médico Nacional La Raza en la Ciudad de México, durante el periodo comprendido de junio a octubre de 2022.

- Participantes. Se incluyeron personas ≥ 60 años, sin importar el sexo, con diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal (tasa de filtrado glomerular < 15 mL/min/1.73 m^2), previamente valorados por Nefrología y referidos para colocación de catéter Tenckhoff e ingreso a programa de DP. Además, se incluyeron únicamente pacientes que iniciaran terapia de reemplazo renal por primera vez y que aceptaron su ingreso al protocolo firmando consentimiento para ello. Se excluyeron aquellos pacientes con urgencia dialítica al momento de iniciar terapia de sustitución renal o que no tuvieran cuidador primario y se eliminaron aquellos que desearan salir del estudio (figura 1).

- Variables. Las variables analizadas fueron la diferencia en la CV (la cual resultó al comparar el puntaje promedio del cuestionario KDQOLSF 1.3, al inicio y a los dos meses de iniciada la DP), la mortalidad, hospitalizaciones, disfunción de catéter y peritonitis. Además, la CV fue analizada en subgrupos por edad.

- Instrumento. La medición de la CV se realizó con el cuestionario KDQOLSF 1.3. Se tomó un promedio de todas las subescalas (salud general, física, emocional, función social, laboral, cognitiva, síntomas de la enfermedad renal, estatus laboral, etc.) para obtener el puntaje final.

- Tamaño de muestra. Muestreo intencional no aleatorio, ingresando a todo aquel paciente que cumplió con los criterios de selección en el periodo de estudio.

- Análisis estadístico. A las variables cuantitativas se les realizó análisis de características de normalidad con prueba de hipótesis de Shapiro-Wilk. En caso de normalidad se resumieron como media y desviación estándar, así como mediana y rango intercuartil en caso contrario. Las variables cualitativas fueron enunciadas como frecuencia y porcentaje. Los datos perdidos, en caso de ser de 20% o menos, se imputaron con media, mediana o moda si eran cuantitativos o cualitativos. Para analizar la diferencia entre la CV antes y después de diálisis se aplicaron las pruebas de Wilcoxon y *t* de Student para grupos pareados. Con las características de los pacientes y la variable *disminución de CV* se obtuvo Chi cuadrada, así como riesgos relativos (RR) con IC95% Se utilizó el programa SPSS versión 25 y se tomó como significativo una *p* bilateral de ≤ 0.05.

- Ética. Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Nüremberg, la Declaración de Helsinki promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones, incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil, en 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con seres humanos. En México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el Instituto Nacional de Transparencia (INAI), en materia de investigación para la salud y protección de datos personales. Así como también cumple con los principios éticos de Ezekiel de valor, validez científica, selección equitativa, proporción favorable de riesgo-beneficio, evaluación independiente, consentimiento informado y respeto. El proyecto fue sometido al Comité de Investigación y de Bioética del Hospital General de CMN La Raza, aceptado con el número de registro institucional: R-2022-3502039, Registro CONBIOÉTICA: 09CEI0272017101. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado antes de iniciar el seguimiento.

Resultados

Se incluyeron 21 pacientes en el estudio, se excluyeron del seguimiento de CV a cinco pacientes que fallecieron desde los dos meses de seguimiento; así como a un paciente que sufrió deterioro cognitivo posterior al inicio de DP; sin embargo, se incluyeron para el desenlace de mortalidad y complicaciones relacionadas a DP.

Dentro de las características sociodemográficas de la población de estudio (cuadro I), la edad promedio fue de 69.3 ± 5.3 años; de los 21 pacientes, 13 (61.9%) estaban en la séptima década de la vida y ocho (38.1%) en la octava década. Se observó un predominio del sexo femenino (52.34%).

En el cuadro I se muestran las comorbilidades presentes al momento de iniciar la DP y el número de síndromes geriátricos, así como los más prevalentes. Dentro de las comorbilidades más frecuentes se encontraron: diabetes, hipertensión arterial y anemia.

Los síndromes geriátricos documentados fueron: edentulia parcial o total (100%), riesgo de malnutrición o malnutridos (76.2%), polifarmacia (71.4%), déficit visual (66.7%), trastorno de la marcha (61.9%), insomnio (61.9%), riesgo de sarcopenia (38.1%), fragilidad (38.1%), abatimiento funcional crónico (33.3%), depresión (28.6%), déficit auditivo (9.5%) e incontinencia urinaria (4.8%).

Diálisis peritoneal y calidad de vida en los adultos mayores

Al evaluar el impacto de la DP en la CV se observó que el puntaje de CV aumentó después de iniciar la DP (63.47 ± 16.63 puntos) en comparación con puntaje de CV al inicio de la diálisis (56.82 ± 16.01 puntos), aunque este aumento no fue estadísticamente significativo (p = 0.22). Al analizar los datos por décadas de vida se observó que en la séptima década el puntaje de CV aumentó significativamente después de los dos meses de DP (48.78 ± 11.62 a 61.79 ±

Figura 1 Diseño arquitectónico del estudio

Cuadro I Características basales de los pacientes adultos mayores (*n* = 21)

Características	Valores *n* (%)
Edad, media (DE), años	69.3 (5.3)
Sexo	
Femenino	11 (52.34)
Masculino	10 (47.66)
Década	
Séptima	13 (61.9)
Octava	8 (38.1)
Tiempo de la enfermedad renal, mediana (RIQ), años	1 (0-3)
Diabetes	17 (81)
Hipertensión	19 (90.5)
Hipotiroidismo	9 (42.9)
Anemia	20 (95.2)
Número de síndromes geriátricos, media (DE)	5.6 (2.49)
Malnutrición	16 (76.2)
Déficit visual	14 (66.7)
Trastorno de la marcha	13 (61.9)
Edentulia parcial o total	21 (100)
Polifarmacia	15 (71.4)

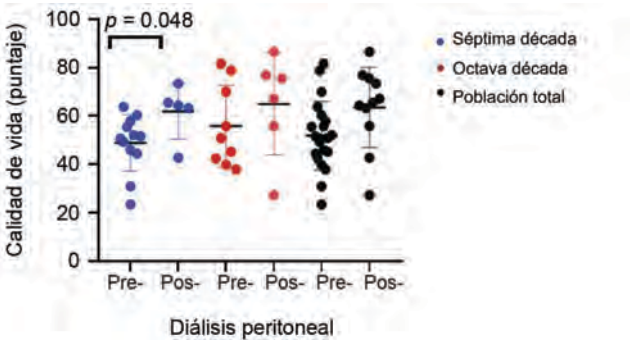
n: Número de pacientes; RIQ: Rango intercuartil; DE: Desviación estándar

11.45) (p = 0.04), mientras que en la octava década no se observó un cambio significativo (55.76 ± 16.95) en prediálisis a (64.87 ± 21.06) posdiálisis (p = 0.37), aunque sí se observó un aumento de 10 puntos promedio en comparación con el puntaje basal (figura 2).

Desenlaces adversos asociados a la diálisis peritoneal

De los 21 pacientes incluidos en el estudio, el 76% presentó alguna de las siguientes complicaciones: disfunción de catéter, peritonitis, muerte u hospitalización en el seguimiento tras la colocación del catéter de DP. Se observó mortalidad en el 23.8% de los pacientes, así como hospitalización (57.1%), disfunción (57.1%) y peritonitis (33.3%) (figura 3). En la misma figura se puede observar la frecuen-

Figura 2 Efecto de la diálisis peritoneal sobre la calidad de vida según la década de vida



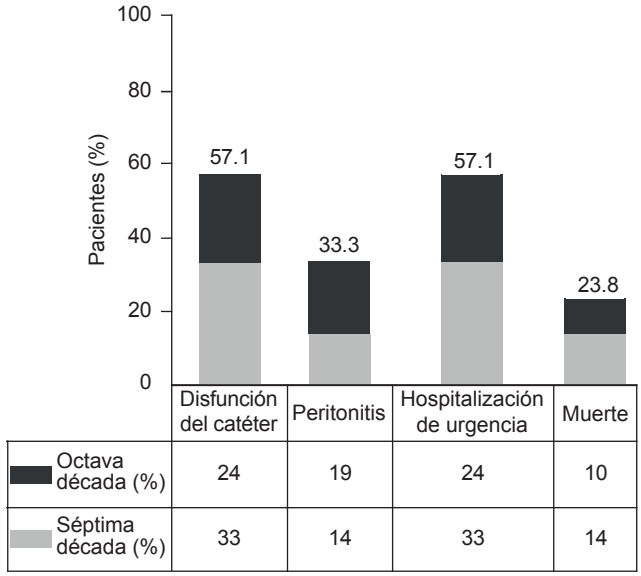


Figura 3 Frecuencia de complicaciones secundarias a la diálisis peritoneal. Los datos representan el porcentaje de los pacientes afectados en el total de la población (porcentaje arriba de las barras) y su distribución según la década de vida

cia de desenlaces adversos según la década de vida, donde llama la atención que los pacientes en la séptima década de vida presentaron un porcentaje más elevado de desenlaces negativos en comparación con los de la octava década, a excepción de la peritonitis que fue más frecuente en los de mayor edad.

El RR para cada uno de los desenlaces fue de: 1.31 (IC95%: 1.03-1.66), $p < 0.01$ para defunción; de 2.33 (IC95%: 1.42-3.82), $p < 0.01$ para hospitalización; de 1.5 (IC95%: 1.1-2.03), $p < 0.001$ para peritonitis, y 2.33 (IC95%: 1.42-3.8), $p < 0.001$ para disfunción del catéter de diálisis. También se calculó el RR de cada desenlace según la década de vida, pero no se observó ningún resultado significativo (datos no mostrados).

Parámetros bioquímicos y hematológicos asociados a la calidad de vida

En el cuadro II se muestran los valores de diferentes parámetros bioquímicos y hematológicos determinados antes y al momento de ocurrir nuevo desenlace o medición de CV, ello, para tener una correlación bioquímica con el tiempo de progresión estando en DP, su CV o los desenlaces clínicos.

Variables asociadas a la disminución de la calidad de vida

Considerando la elevada frecuencia (76% de los casos) de desenlaces adversos atribuidos a la DP, se realizó un análisis bivariado con el fin de identificar aquellos parámetros asociados a la disminución de la CV.

Con base en el análisis se observó que, por sí misma, la DP disminuye la CV por década de vida. En la séptima década de vida se observó un RR = 0.8 [(IC95%: 0.62-1.03), $p = 0.05$], y en la octava década de vida un RR = 1.25 [(IC95%: 0.97-1.61), $p = 0.05$].

En el cuadro III se muestra el RR de cada variable observada antes de iniciar la DP sobre la disminución de la CV después de haber iniciado la DP. El aumento de 1 mg/dL de

Cuadro III Riesgo relativo de las variables observadas antes de la diálisis peritoneal sobre la disminución de la calidad de vida

Variable	*n* = 32†	RR (IC95%)	Valor de *p*
	< CV/n		
Séptima década	0/17	0.8 (0.62-1.03)	0.05
Octava década	3/15	1.25 (0.97-1.61)	0.05
Masculino	2/16	2.14 (0.17-26.32)	0.54
Femenino	1/16	0.46 (0.03-5.73)	0.54
Diabetes	3/26	1.13 (0.98-1.25)	0.38
Hipertensión	3/27	1.1 (0.98-1.25)	0.63
Hipotiroidismo	2/14	2.83 (0.23-34.92)	0.4
Abatimiento funcional	1/9	1.31 (0.10-16.5)	0.83
Fragilidad	1/10	1.1 (0.08-13.89)	0.93
Malnutrición	3/26	1.1 (0.98-1.29)	0.38
Polifarmacia	1/22	0.1 (0.15-2.4)	0.16
Linfocitos	-	7.95(0.60-104.95)	0.11
Hemoglobina	-	1.33(0.60-2.95)	0.47
Urea	-	0.99(0.97-1.01)	0.40
Creatinina*	-	3.24 (1.04-10.074)	0.04

n: Número de pacientes; RIQ: Rango intercuartil; RR: *Riesgo relativo*; IC: Intervalo de confianza; < CV: disminución de calidad de vida
*Seguimiento
†El paciente es su propio comparador y se excluyeron 5 muertes

Cuadro II Parámetros bioquímicos y hematológicos previos y dos meses después de la diálisis peritoneal

Bioquímicos	Prediálisis (*n* = 17)	Posdiálisis (*n* = 17)	Valor de *p*
Albúmina (g/dL), media (DE)	3.42 (0.56)	2.92 (1.03)	0.16
Linfocitos (células/µl), media (DE)	1.14 (0.46)	1.56 (0.42)	0.07
Leucocitos (células/µl), media (DE)	6.40 (2.78)	7.59 (2.17)	0.22
Hb (g/dl), media (DE)	9.36 (1.73)	10.01 (2.44)	0.46
Creatinina (mg/dL), media (DE)	9.03 (2.34)	5.52 (2.4)	0.00
Filtrado glomerular (mL/min/1.73 m^2), mediana (RIQ)	5.0 (4-7)	10 (6-12)	0.02*
Urea (mg/dL), media (DE)	171.32 (88.35)	127.21 (30.79)	0.06
Glucosa (mg/dL), media (DE)	142.98 (58.33)	108.37 (44.03)	0.14

n: Número de pacientes; RIQ: Rango intercuartil; DE: Desviación estándar
*Wilcoxon; *p*: *t* pareada

la concentración creatinina también aumentó el riesgo hasta 3.4 veces de disminuir la CV.

Discusión

Previamente, no existía ningún estudio que analizara la CV en los AM con enfermedad renal crónica luego de su ingreso a diálisis peritoneal en México, por lo que nuestro estudio resulta pionero en este ámbito. En términos generales, nuestro estudio demostró que, luego de dos meses de inicio de diálisis peritoneal, los AM con enfermedad renal crónica tienen una mejora en la calidad de vida medida por un aumento de 6.65 puntos en el cuestionario KDQOLSF, aunque dicha mejora solo fue significativa entre los adultos de la séptima década de la vida, donde el incremento fue de 13.01 puntos.

La media de CV reportada en jóvenes con DP (64.6 puntos) en una escala del 0 al 100, según una revisión sistemática de 30,689 pacientes realizada recientemente,[7] comparada con los pacientes AM en este estudio que presentaron un puntaje de CV (56.82 puntos), fue más alta, lo cual se puede atribuir probablemente a la carga de comorbilidades y síndromes geriátricos presentes en los AM.

A pesar de que en nuestro estudio se observó un aumento en el puntaje de CV, el 76% de los pacientes presentó al menos uno de los siguientes desenlaces atribuidos a la DP, como fue la disfunción de catéter de diálisis, peritonitis, hospitalización en el seguimiento tras colocación del catéter de DP e, incluso, la muerte. Además, estas complicaciones se presentaron en un periodo de tiempo reducido (entre el 1º y 2º mes de la terapia), en comparación con lo reportado en la literatura internacional que parte desde 1 o 2 años de seguimiento.[11] Es importante resaltar que la mortalidad ocurrió en el 23.8% de los pacientes y que esta se presentó en un periodo de seguimiento breve de manera contrastante (desde el mes de iniciada la DP), en comparación con los datos reportados en una cohorte reciente donde la mortalidad fue del 28% en un tiempo promedio de dos años en mayores de 65 años.[14]

Con relación a las complicaciones el 33.3% de los pacientes presentó al menos un episodio de peritonitis a dos meses de seguimiento, en comparación con la prevalencia reportada en diversos estudios, que fue de 20% de peritonitis paciente/año. Por otro lado, en un metaanálisis de peritonitis como desenlace de DP existió un RR: 1.56 IC95%: 1.18-2.07, I2 = 76%, $p = 0.002$ de presentar peritonitis.[14,15] En nuestro estudio se obtuvo un riesgo muy alto (RR: 2.3 IC95%: 1.42-3.8, $p < 0.001$), lo cual sugiere un área de oportunidad para nuestro sistema de salud y América Latina para disminuir dicho desenlace.

El aumento de 1 mg/dL de concentración de creatinina sérica es un factor de riesgo para el deterioro en la calidad de vida después de iniciada la diálisis peritoneal, ello probablemente relacionado a que existieron pacientes que generaron lesión renal aguda junto con las complicaciones previamente comentadas.

Limitaciones

Dentro de las principales limitaciones de este estudio se encuentra el número reducido de participantes, lo cual lo hace una muestra poco representativa, asimismo, disminuye la potencia de nuestros análisis con relación a ciertos parámetros bioquímicos como urea y albúmina, las cuales fueron no significativas.

El descenso de referencias a nuestro hospital se puede deber posiblemente a la transición de atención hospitalaria a causa de la pandemia de la COVID-19.

Al no tener una población de pacientes ancianos en etapa de enfermedad renal crónica terminal con tratamiento conservador no fue posible tener dos grupos para comparar la maniobra de DP y el mismo paciente tuvo que ser su comparador. De la mano a esto el análisis de riesgos tuvo que ser tomado del mismo paciente, lo cual, idealmente, tendría que ser con otros pacientes.

Finalmente, la CV al ser un parámetro subjetivo que se ha convertido a objetivo mediante un instrumento de medición ello puede implicar que al tratar de reproducir el mismo estudio en otra población de otra comunidad podría resultar con mediciones diferentes.

En este estudio se buscó promediar todas las subescalas del instrumento de CV (salud general, física, emocional, función social, laboral, cognitiva, síntomas de la enfermedad renal, estatus laboral, etc.), de la misma manera que se realizó recientemente en una revisión sistemática de gran población, en la cual la se obtuvo la media del puntaje de CV.[7] Cabe mencionar que, se optó por lo antes descrito para tener una medición objetiva del cambio de CV en AM; sin embargo, el instrumento original no se realizó para obtener un solo promedio, lo que también genera un sesgo.[16]

Según la experiencia clínica, entre mayor sea la edad de los pacientes, peor es el pronóstico para ellos después de la DP; sin embargo, se carece de estudios que permitan identificar a los pacientes que se vean más beneficiados con la DP y en quienes ya no es recomendable con el fin de preservar su nivel de CV.

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio deriva de poder evaluar el impacto que tiene la DP sobre la CV en los AM e identificar las variables que pudieran estar relacionadas con una disminución de la CV. Se ha documentado que las comorbilidades y los síndromes geriátricos tienen un rol muy importante,[17,18] esto con el fin de identificar qué pacientes pudieran ser elegibles más allá de ofrecer una terapia de sustitución de la función renal.

Aunque se esperaría que la enfermedad renal terminal fuera más frecuente conforme avanza la edad, los resultados de este estudio mostraron que los pacientes enviados de otros hospitales para colocación de DP la enfermedad fue más frecuente en la séptima década de la vida en comparación con la octava década; sin embargo, esto podría explicarse por la plausibilidad biológica de que entre más edad los pacientes cuentan con otras enfermedades crónicas que podrían influir en la decisión de ofrecer en menos cantidad DP a los pacientes octogenarios, nonagenarios o centenarios.[19,20]

Se observó que la enfermedad renal terminal fue más frecuente en el sexo femenino que en el masculino, pero esto no representó un riesgo en la disminución de la CV.

Con respecto a los síndromes geriátricos, los cuales impactan directamente en la CV, se documentaron el síndrome de fragilidad, el abatimiento funcional y el deterioro cognitivo, los cuales están relacionados a la diálisis.[21]

Lo cierto es que por lo menos en esta cohorte de pacientes si a cada uno de ellos se les informa que pueden sentir mejor su CV al iniciar DP (séptima década RR: 0.8, IC95%: 0.62-1.03, p = 0.05) pero con la cantidad de riesgos importante para complicarse, muchos dudarían en aceptar esta terapia de sustitución renal que precisamente busca mejorar su CV.

En nuestro estudio observamos que el edentulismo, la malnutrición y la polifarmacia fueron los síndromes más frecuentes antes de iniciar la DP. El edentulismo, parcial o total, estuvo presente en todos los pacientes del estudio, cercano a lo reportado en un estudio de nuestro país que reportó que casi la mayoría de los pacientes tenían pérdida de piezas dentarias. Ello se ha relacionado a que podrían ser más susceptibles y vulnerables a complicaciones sistémicas.[22] En una revisión sistemática, la CV relacionada a la salud oral demostró tener una correlación con la enfermedad renal terminal.[23]

Se sugiere continuar con un estudio que amplíe el número de pacientes y así obtener una muestra con mayor probabilidad de resultados significativos.

De este estudio se espera que sea un pilar para seguir investigando la CV en AM con enfermedad renal en México y Latinoamérica ya que los estudios sobre el tema son escasos.

Debido a que hay múltiples variables (como las bioquímicas, funcionales, sociales y psicológicas) que pueden modificar la CV y generar otros desenlaces en la salud de los AM, consideramos que en próximos estudios se incluyan la aparición de síndromes geriátricos sumados a los desenlaces tradicionales descritos en algunos estudios (mortalidad, peritonitis, disfunción, hospitalizaciones), ya que desenlaces tan importantes y poco considerados en la literatura como que un cuidador genere colapso,[24] que gran cantidad de pacientes sufran de edentulismo y/o malnutrición o que tengan déficit visual para su higiene de catéter, produce un aumento de la posibilidad de que estos pacientes tengan un desenlace adverso,[25,26] lo cual no debe pasar desapercibido, como sucede actualmente. Es irrefutable, desde el punto de vista de juicio clínico, que lo anterior influye en la CV y desenlaces adversos en DP.

Conclusiones

La diálisis peritoneal incrementa el puntaje de la calidad de vida en adultos mayores, predominantemente en los pacientes en la séptima década de la vida.

Los desenlaces como la disfunción de catéter y las hospitalizaciones por cualquier causa, así como la mortalidad, fueron más frecuentes en la séptima década de vida, pero las infecciones fueron más frecuentes en la octava década. Se requiere de otros estudios donde se incluya un grupo de pacientes con tratamiento enfocado en manejo paliativo sin tratamiento de sustitución renal, para identificar si la mortalidad o complicaciones observadas en este estudio están asociadas directamente a la diálisis peritoneal o a otras variables.

Agradecimientos

Agradecemos profundamente el apoyo por parte de la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación Instituto Politécnico Nacional de la Escuela Superior de Medicina; así como al Centro de Adiestramiento en Investigación coordinado por el doctor Rodolfo Rivas Ruiz, la doctora Marcela Pérez Rodríguez y la doctora Ivonne Roy García.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Vanleerberghe P, De Witte N, Claes C, Schalock RL, Verté D. The quality of life of older people aging in place: a literature review. Qual Life Res. 2017;26(11):2899-907.
2. Duarte Ayala RE, Velasco Rojano ÁE. Escala de calidad de vida en adultos mayores mexicanos: Validación psicométrica. Horiz Sanit. 2020;19(3):355-63.
3. Cárdenas Á, Velázquez B, Falcón J, García I, Montes R, Reza G, et al. Autopercepción de la salud oral en adultos mayores de la ciudad de México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2018;56(1):54-63. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2018/ims181h.pdf
4. Scobie J, Asfour L, Beales S, Gillam S, McGeachie P, Mihnovits A, et al. Global AgeWatch Index 2015: insight report. 2015;1-28. Disponible en: http://www.helpage.org/global-agewatch/reports/global-agewatch-index-2013-insight-report-summary-and-methodology/
5. Wong R, Michaels-Obregon A, Palloni A. Cohort profile: The Mexican Health and aging study (MHAS). Int J Epidemiol. 2017;46(2):1-10.
6. Rosansky SJ, Schell J, Shega J, Scherer J, Jacobs L, Couchoud C, et al. Treatment decisions for older adults with advanced chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2017;18(1):1-10.
7. Fletcher BR, Damery S, Aiyegbusi OL, Anderson N, Calvert M, Cockwell P, et al. Symptom burden and health-related quality of life in chronic kidney disease: A global systematic review and meta-analysis. PLOS Med [Internet]. 2022;19(4):e1003954. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003954
8. Sánchez-Cedillo A, Cruz-Santiago José, Mariño-Rojas FB, Hernández-Estrada S, García-Ramírez C. Carga de la enfermedad: insuficiencia renal, diálisis-hemodiálisis y trasplante renal en México. Costo de la enfermedad. Rev Mex Traspl. 2020;9(1):15-25.
9. Engelbrecht BL, Kristian MJ, Inge E, Elizabeth K, Guldager LT, Helbo TL, et al. Does conservative kidney management offer a quantity or quality of life benefit compared to dialysis? A systematic review. BMC Nephrol. 2021;22(1):1-11.
10. Quintal Medina IA. Factores asociados a carga sintomática residual en pacientes con diálisis peritoneal: estudio de cohorte. Rev Médica del Inst Mex del Seguro Soc. 2021;58(2):174-80.
11. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Cullis B, Htay H, et al. Epidemiology of peritoneal dialysis outcomes. Nat Rev Nephrol. 2022;0123456789.
12. Wainstein M, Bello AK, Jha V, Harris DCH, Levin A, Gonzalez-Bedat MC, et al. International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas: structures, organization, and services for the management of kidney failure in Latin America. Kidney Int Suppl [Internet]. 2021;11(2):e35-46. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.01.005
13. Dehesa-López E, Correa-Rotter R, Olvera-Castillo D, González-Parra C, Baizabal-Olarte R, Orozco-Vega R. Transcultural adaptation and validation of the Mexican version of the kidney disease questionnaire KDQOL-SF36 version 1.3. Qual Life Res [Internet]. 2017;26(1):193-8. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s11136-016-1365-8
14. Portolés J, Vega A, Lacoba E, López-Sánchez P, Botella M, Yuste C, et al. ¿Es adecuada la diálisis peritoneal para pacientes mayores de 65 años? Estudio multicéntrico prospectivo. Nefrología. 2021;41(5):529-38.
15. Wu H, Ye H, Huang R, Yi C, Wu J, Yu X, et al. Incidence and risk factors of peritoneal dialysis-related peritonitis in elderly patients: A retrospective clinical study. Perit Dial Int. 2020;40(1):26-33.
16. Jiang C, Zheng Q. Outcomes of peritoneal dialysis in elderly vs non-elderly patients: A systemic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2022;17(2 February):1-12. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0263534
17. Hays, Ron D., Joel Kallich, Donna Mapes, Stephen Coons, Naseen Amin, William B. Carter and CK. Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SFTM), Version 1.3_ A Manual for Use and Scoring.pdf [Internet]. 1997. p. 43. Disponible en: https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/papers/2006/P7994.pdf.
18. Ahmed FA, Catic AG. Decision-making in geriatric patients with end-stage renal disease: Thinking beyond nephrology. J Clin Med. 2019;8(1):1-11.
19. López-Heydeck SM. Factores de riesgo y de estilo de vida asociados a enfermedad renal crónica. Rev Médica del Inst Mex del Seguro Soc. 2021;58(3):305-16.
20. Shah KK, Murtagh FEM, McGeechan K, Crail S, Burns A, Tran AD, et al. Health-related quality of life and well-being in people over 75 years of age with end-stage kidney disease managed with dialysis or comprehensive conservative care: A cross-sectional study in the UK and Australia. BMJ Open. 2019;9(5):1-8.
21. Seow YY, Cheung YB, Qu LM, Yee ACP. Trajectory of quality of life for poor prognosis stage 5D chronic kidney disease with and without dialysis. Am J Nephrol. 2013;37(3):231-8.
22. Farragher JF, Oliver MJ, Jain AK, Flanagan S, Koyle K, Jassal S V. PD assistance and relationship to co-existing geriatric syndromes in incident peritoneal dialysis therapy patients. Perit Dial Int. 2019;39(4):375-81.
23. Vizuete Bolaños MX, Dona Vidale MA, Gordon Navarrete DP, Sepertegui Jácome DA, Sosa Carrero MÁ, Singo Salazar CA. Estado de salud bucal en pacientes con insufi ciencia renal crónica. Rev Odontológica Mex. 2018;22(4):200-13.
24. Schmalz G, Patschan S, Patschan D, Ziebolz D. Oral health-related quality of life in adult patients with end-stage kidney diseases undergoing renal replacement therapy - A systematic review. BMC Nephrol. 2020;21(1):1-13.
25. Chávez-Valencia V. Impacto de la sobrecarga de los cuidadores de pacientes en diálisis peritoneal. Rev Médica del Inst Mex del Seguro Soc. 2021;58(2):131-6.
26. Leal G, Osuna I, Vásquez E, Cano K. Nutrición y diálisis peritoneal, fundamentos y aspectos prácticos para la prescripción dietética. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2021;59(4):330-8. Disponible en: https://www.redalyc.org/journal/4577/457769668005/html/

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Factores asociados a la letalidad en pacientes con síndrome medular central agudo postraumático

Risk factors associated with lethality on patients with central cord syndrome

Patricio Dabdoub-González[1a], Edgar Abel Márquez-García[2b], Juan Gerardo Reyes-García[3c], Jorge Arturo Cabrera-Escamilla[2d],David Fernando Servín-Carmona[2e], Víctor Hugo Tejerina-Gorena[2f], Cristóbal Herrera-Palacios[2g], Elvia Janike Rodríguez-Córdoba[2h]

Resumen

Introducción: el síndrome medular central es la lesión medular incompleta más común y representa el 9% de las lesiones medulares del adulto.
Objetivo: determinar la letalidad del síndrome medular central (SMC) y sus factores de riesgo asociados a fallecer y/o uso de ventilación mecánica (VM).
Material y métodos: cohorte retrospectiva en pacientes con SMC que acuden a urgencias y valorados hasta su egreso. La variable dependiente fue VM o muerte. Se calculó la incidencia, riesgo relativo (RR) e IC95%; se usaron modelos multivariados de asociación con las variables significativas mediante un modelo de cocientes de riesgos, y aquellas que presentaron algún grado de tendencia de acuerdo con el RR por encima de 1.
Resultados: se recolectó la información de una muestra de 101 pacientes con SMC que recibieron atención en la unidad entre 2015 y 2021, 85.1% presentaron estenosis medular, 9.9% de pacientes requirieron VM, la mortalidad fue de 13.9%. El factor de riesgo asociado a muerte fue la VM con RR 3.6 (IC95%: 1.4-9.5); el factor con tendencia a VM fue ser mayor de 60, RR 5.4 (IC95%: 0.6-44.2).
Conclusiones: el factor de riesgo asociado a mortalidad fue VM, otros evidencian tendencia hacia mortalidad, como ser mayor de 60 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, estenosis medular por debajo de los 10 milímetros, más de 20 días de estancia hospitalaria y ser intervenidos más de 10 días posterior al accidente. La mortalidad en nuestra población se encuentra muy elevada en comparación con estudios internacionales previos.

Abstract

Background: Central Cord Syndrome is the most common incomplete spinal cord injury, and it represents 9% of all spinal injuries of the adult.
Objective: to determine the risk factors associated with lethality or/and mechanical ventilation (MV) in patients with Central Cord Syndrome (CCS).
Material and Methods: upon a retrospective cohort with patients with posttraumatic CCS we evaluated at the time of emergency admission and until the hospital discharge. The dependent variable was dead or MV. We calculated incidence, relative risk (RR) with CI95% and a multivariate model for the association of statistically significant variables by means of a risk coefficient model upon the variables that evidenciated tendencies towards risk.
Results: From 101 patients with CCS, 85.1% with a severe medullary canal stenosis and 9.9% required MV; the mortality was 13.9%. The only risk factor associated with dead was the use of MV with an RR of 3.6 (CI95% 1.4-9.5); the risk with tendencies towards MV was being older than 60 RR 5.4 (CI95% 0.6-44.2).
Conclusions: MV is a risk factor associated with mortality, other factors evidenciated tendencies towards mortality; being older than 60, hypertension, diabetes mellitus, narrow spinal canal, more than 20 days of hospital stay and being intervened farther than 10 days from the accident. The incidence of mortality in our sample is greater than thus reported previously on other international articles.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Victorio de la Fuente Narváez, Hospital de Traumatología, Departamento de Urgencias. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Victorio de la Fuente Narváez, Hospital de Traumatología, Departamento de Columna Traumática. Ciudad de México, México
[3]Instituto Politécnico Nacional, Departamento de Posgrado. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-7648-0552[a], 0000-0001-8467-9601[b], 0000-0002-1730-6255[c], 0000-0002-1161-0985[d], 0000-0002-9280-7332[e], 0000-0002-3156-3100[f], 0000-0002-4460-3159[g], 0000-0003-3182-1701[h]

Palabras clave
Síndrome Medular Central
Mortalidad
Respiración Artificial
Factores de Riesgo
Cohorte Retrospectiva

Keywords
Central Cord Syndrome
Mortality
Artificial Respiration
Risk Factors
Retrospective Cohort

Fecha de recibido: 22/12/2022

Fecha de aceptado: 10/03/2023

Comunicación con:
Patricio Dabdoub González
patricio.d.gzz@gmail.com
55 7944 0139

Cómo citar este artículo: Dabdoub-González P, Márquez-García EA, Reyes-García JG *et al.* Factores asociados a la letalidad en pacientes con síndrome medular central agudo postraumático. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S437-44. doi: 10.5281/zenodo.8319828

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

El síndrome medular central (SMC) postraumático se caracteriza por ser una afectación motora desproporcional en las extremidades torácicas en relación con las pélvicas, además de presentar una alteración sensitiva no tan importante y, en algunos casos, disfunción del esfínter vesical.[1,2] Es la lesión medular incompleta más común, ya que representa el 9% de las lesiones medulares del adulto y el 6.6% de las del niño, dentro de las lesiones incompletas abarca el 70% y del total de los pacientes con lesión medular a nivel cervical representa el 20%. La tasa de mortalidad en los EUA es de 2.6% y se asocia en mayor medida con la edad y la presencia no especifica de comorbilidades. En la población de más de 60 años la letalidad aumenta hasta el 40.3%.[3,4] El aumento en la edad ha demostrado ser un factor de riesgo significativo para mortalidad, pero las comorbilidades asociadas a este aumento se desconocen.[4,5] Se reporta que de un 7.8 a un 15.4% de la población que sufre de alguna lesión medular cervical presentará algún grado de falla respiratoria.[6] En México se desconocen los factores de riesgo que conllevan a los altos índices de mortalidad en pacientes con SMC, donde los análisis realizados en lesiones medulares cervicales en general presentan una mortalidad del 71% a 18 meses.[7] No se cuenta con estudios que valoren la incidencia, prevalencia o la asociación de los factores de riesgo asociados a la mortalidad de las lesiones medulares en México y los estudios internacionales son insuficientes, ya que en algunos casos no cuentan con un tamaño de muestra representativo o existen variaciones en la manera de reportar la patología.[7]

La lesión se representa a nivel fisiopatológico como consecuencia de un mecanismo de hiperextensión en un canal estenótico, que resulta a partir de un hematomelia central y de la formación de un hematoma en la sustancia gris, esto conlleva a la compresión de la materia blanca, que afecta los tractos corticoespinales laterales.[8] Esta compresión genera una lesión axonal difusa (sustancia blanca y tractos corticoespinales laterales); el mecanismo de degeneración Walleriana es el que actúa a este nivel lo cual explica las manifestaciones clínicas del síndrome a nivel de las extremidades torácicas.[1,3]

La sospecha clínica es esencial en el manejo de urgencias debido a la necesidad de una intervención temprana,[9,10,11,12] por lo que cualquier paciente, joven o adulto mayor, que presente sintomatología de afectación motora desproporcional obliga a la presunción de un SMC.[13] Posterior a la valoración inicial y a la complementación diagnóstica, continúa la valoración clínica. Si presenta alguna mejoría, en algunos casos puede contemplarse el manejo conservador, de no ser así, la descompresión quirúrgica, con y sin estabilización, es necesaria.[14] El seguimiento de estos pacientes es prolongado y costoso.[15]

Nos enfrentamos a una patología que requiere de un alto nivel de sospecha clínica para poder realizar un manejo integral[16,17] en la búsqueda de una resolución óptima para el paciente, donde un gran número de factores de riesgo juegan un papel desconocido en el padecimiento.[18] En la actualidad, en México, se desconocen sus datos epidemiológicos básicos.[16,19]

Los últimos avances en la investigación clínica continúan siendo no concluyentes o con evidencia de baja calidad y recomendaciones débiles. El objetivo de nuestra investigación es conocer los factores de riesgo que podrían tener relación con la mortalidad y/o la VM en pacientes con SMC.

Material y métodos

Realizamos un trabajo de investigación en pacientes con diagnóstico de SMC agudo postraumático captados en el servicio de Columna Traumática del Hospital de Traumatología Victorio de la Fuente Narváez (HTVFN) de 2015 a 2021, mediante análisis comparativo en una cohorte retrospectiva. Se recolectó una muestra de 101 pacientes donde se estableció el diagnóstico mediante la clínica compatible con la definición operacional al presentar alteración motora desproporcional en extremidades torácicas en relación con las pélvicas, en algunos casos acompañada de alteración sensitiva o disfunción del esfínter vesical.[1] La información fue obtenida mediante los datos del expediente físico y electrónico de la institución, así como de la agenda de intervenciones quirúrgicas del servicio de Columna Traumática del HTVFN. Se realizó el cotejo de la información mediante el análisis de todas las notas médicas, desde su ingreso a la unidad hasta el egreso. Durante su estancia y seguimiento en consulta se realizó un análisis de factores de riesgo como: edad, sexo, mecanismo de lesión, nivel de lesión, estenosis de canal medular severa establecida por debajo de los 10mm,[20] estado neurológico, hipertensión, diabetes, tabaquismo, tipo de intervención, tiempo transcurrido desde el accidente hasta la intervención, tiempo transcurrido desde el ingreso a la intervención y mortalidad durante su estancia intrahospitalaria.[21] La estancia hospitalaria se evidencia como *prolongada* con base en la media de nuestra población y variabilidad a más de dos desviaciones estándar, estableciéndose en más de 20 días de estancia hospitalaria. El estado neurológico fue establecido a su ingreso a la unidad y previo a la decisión de la intervención.

Presentamos un análisis de la asociación de los factores de riesgo con la mortalidad y su comparación dentro de dos grupos de edad (menores y mayores de 60 años), convirtiendo todas las variables en categóricas, estableciendo grupos para establecer su asociación mediante riesgo relativo (RR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%) y su sig-

nificancia estadística (*p*) mediante el uso de Chi cuadrada para variables dicotómicas o *U* de Mann Whitney para medias muestrales. Exponemos un análisis multivariado de asociación con las variables significativas mediante un modelo de cocientes de riesgos y aquellas que presentaron algún grado de tendencia de acuerdo con el RR. El protocolo de investigación cuenta con la revisión por parte del Comité de Investigación Local 3401 con registro en plataforma digital: R-2020-3401-031, el cual contó con el dictamen aprobatorio.

Resultados

Resultados de 101 pacientes con SMC de 2015 a 2021 (cuadro I), dentro de sus principales características encontramos a 80 pacientes hombres y 21 mujeres, la mediana de la edad fue de 63 años, el 67.3% de los pacientes padecían de hipertensión y el 82.2% de diabetes. La mediana de la estancia hospitalaria fue de 9 días con un rango intercuartil de 6 a 14 días, el 8.9% de la población tuvo una estancia hospitalaria mayor de 20 días. El principal mecanismo de lesión fue por caída del plano de sustentación, que representó al 54.5% de los pacientes. El 85.1% de los pacientes presentó una disminución severa del ancho de canal medular, establecida por debajo de los 10 mm. El 45.5% se presentó en un estado neurológico Asia C, con más de 10 puntos de diferencia en relación con las extremidades torácicas y pélvicas. Aquellos pacientes que, posterior a su ingreso y evaluación inicial con el diagnóstico de SMC, presentaban una disfunción respiratoria que requirió uso de ventilación mecánica (VM) representaron el 9.9%. El 71.3% de la población que padeció de SMC tuvo una resolución quirúrgica mediante algún tipo de descompresión, el procedimiento quirúrgico más utilizado fue la descompresión anterior, la discectomía y las cajas intersomáticas con placa. Los tiempos desde el accidente hasta la intervención tuvieron una frecuencia establecida con la mediana de 13 días, y el tiempo desde su ingreso a la intervención fue de 6 días. La tasa de letalidad global en pacientes con SMC atendidos de 2015 a 2021 fue del 13.9%.

Se realizó un análisis comparativo dividiendo a la población con síndrome medular agudo postraumático (SMCAP) en dos grupos: mayores y menores de 60 años (cuadro II). La mayoría de las características basales analizadas se presentaron de manera muy parecida entre ambos grupos sin evidencia de alguna diferencia significativa. Algunas de las características en las que se evidenció una diferencia de acuerdo con la edad de los pacientes fueron la hipertensión arterial que estuvo presente en el 47% de la población mayor de 60 años mientras que en los menores de 60 fue de solo 5.7%. El principal mecanismo de lesión en ambos grupos fue la caída de plano de sustentación, pero en las

Cuadro I Características basales y demográficas de la población con diagnóstico de síndrome medular central agudo postraumático (*n* = 101)

	Frecuencia *n* = 101 (%)
Sexo	
Hombre	80 (79.2)
Mujer	21 (20.8)
Edad (años)*	63 (51-72)
Mayores de 60 años	66 (65.3)
Menores de 60 años	35 (34.7)
Hipertensión arterial	
Ausente	68 (67.3)
Presente	33 (32.7)
Diabetes mellitus	
Ausente	83 (82.2)
Presente	18 (17.8)
Estancia hospitalaria*	9 (6-14)
Menos de 20 días	92 (91.1)
Mas de 20 días	9 (8.9)
Mecanismo de lesión	
Caída de plano de sustentación	55 (54.5)
Caída de altura	25 (24.8)
Accidente automovilístico	15 (14.9)
Agresión por terceros	3 (3)
Contusión directa	3 (3)
Estenosis medular (mm)**	6.44 (4.67-8.19)
Menos de 10 mm	86 (85.1)
Mas de 10 mm	15 (14.9)
Ventilación mecánica	10 (9.9)
Tratamiento	
Quirúrgico	72 (71.3)
Conservador	29 (28.7)
Intervención	
Conservador	35 (34.7)
Discectomía anterior + fusión	46 (45.5)
Corpectomía + fusión	7 (6.9)
Instrumentación posterior	9 (8.9)
Fusión 360	4 (4)
Días desde el accidente a la intervención*	13 (8.5-21.5)
Menos de 10 días	82 (81.2)
Más de 10 días	19 (18.8)
Días desde el ingreso a la intervención*	6 (3-8)
Menos de 5 días	74 (73.3)
Más de 5 días	27 (26.7)
Mortalidad	
Sobrevivió	87 (86.1)
Falleció	14 (13.9)

RI: Rango intercuartil
Expresión de las variables mediante frecuencia de presentación y porcentaje entre 2015-2021
*Variable numérica de distribución libre, se presenta con mediana y rango intercuartil
**Variable numérica de distribución normal, se presenta con media y rango intercuartil

personas mayores de 60 años fue más elevada la incidencia, con el 62.1% de los casos contra 40% de la población más joven; en el caso de los accidentes automovilísticos estos se presentaron más comúnmente entre los jóvenes (31.4%), a diferencia de los mayores (6.1%). La diabetes mellitus fue más común en la población menor de 60 años, presentándose en el 25.7% de la población frente al 10.6% de los de la tercera edad. Los tiempos de estancia hospitalaria desde el accidente o el ingreso no representaron diferencias significativas. En el caso de la mortalidad, la población mayor de 60 años presentó 12 casos de fallecimientos (18.2%), mientras que los menores de 60 años solo 2 casos (5.7%).

Se realizó un análisis de la asociación de los factores de riesgo con la mortalidad (cuadro III) presentado los resultados con su riesgo relativo (RR), intervalo de Confianza al 95% (IC95%) y su significancia estadística (*p*). La única variable que demostró ser significativa fue la necesidad de ventilación mecánica con un RR de 3.640, IC95% de 1.396-9.489 y $p = 0.012$. Otras variables presentaron algún grado de tendencia (RR por encima de 1), pero no lograron la significancia, tales como ser mayor de 60 años (RR: 3.182, $p = 0.084$), padecer de hipertensión arterial (RR: 1.145, $p = 0.794$), padecer diabetes mellitus (RR: 1.844, $p = 0.354$), presentar un grado de estenosis medular por debajo de los 10 milímetros (RR: 1.047, $p = 0.949$), más de 20 días de estancia hospitalaria (RR: 1.704, $p = 0.447$), ser intervenidos más de 10 días posteriores al accidente (RR: 3.012, $p = 0.229$) y ser intervenidos más de 5 días posteriores a su ingreso (RR: 4.743, $p = 0.074$).

Se representaron los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con SMCAP con el uso de una gráfica de barras (figura 1). En esta figura solo observamos aquellas variables que tuvieron una RR por encima de uno con la representación de sus intervalos de confianza.

Los resultados demostraron que la única variable en nuestra muestra con una asociación significativa con relación a la mortalidad fue la necesidad de VM, es decir, aquellos pacientes que a su ingreso fueron valorados, se determinó la presencia de SMCAP y que, posteriormente, presentaron una progresión de la enfermedad que resultó en la necesidad de soporte ventilatorio invasivo. Realizamos un análisis de estos pacientes en búsqueda de algún factor que se asociara en mayor medida con la necesidad de VM. No se evidenció ninguna variable significativa, pero de acuerdo con los riesgos relativos nuevamente se presenta cierto grado de tendencia en algunas, las cuales se muestran en el cuadro IV.

Una de las variables más representativas de estos pacientes fue que el 100% de los que requirieron de venti-

Cuadro II Características basales y demográficas de la población con diagnóstico de síndrome medular central agudo postraumático por bloques de edad en corte en los 60 años ($n = 101$)

	Mayores de 60 años	Menores de 60 años
	76 (%)	25 (%)
Sexo		
Hombre	52 (78.8)	28 (80)
Mujer	14 (21.2)	7 (20)
Hipertensión arterial		
Ausente	35 (53)	33 (94.3)
Presente	31 (47)	2 (5.7)
Diabetes mellitus		
Ausente	53 (80.3)	30 (85.7)
Presente	7 (10.6)	9 (25.7)
Estancia hospitalaria*		
Menos de 20 días	60 (90.9)	32 (91.4)
Mas de 20 días	6 (9.1)	3 (8.6)
Mecanismo de lesión		
Caída de plano de sustentación	41 (62.1)	14 (40)
Caída de altura	17 (25.8)	8 (22.9)
Accidente automovilístico	4 (6.1)	11 (31.4)
Agresión por terceros	2 (3)	1 (2.9)
Contusión directa	2 (3)	1 (2.9)
Estenosis medular (mm)**		
Menos de 10 mm	59 (89.4)	27 (77.1)
Mas de 10 mm	7 (10.6)	8 (22.9)
Ventilación mecánica	9 (13.6)	1 (2.9)
Tratamiento		
Quirúrgico	48 (72.7)	24 (68.6)
Conservador	18 (27.3)	11 (31.4)
Días desde el accidente a la intervención*		
Menos de 10 días	53 (80.3)	29 (82.9)
Más de 10 días	13 (19.7)	6 (17.1)
Días desde el ingreso a la intervención*		
Menos de 5 días	50 (75.8)	24 (68.6)
Más de 5 días	16 (24.2)	11 (31.4)
Mortalidad		
Sobrevivió	54 (81.8)	33 (94.3)
Falleció	12 (18.2)	2 (5.7)

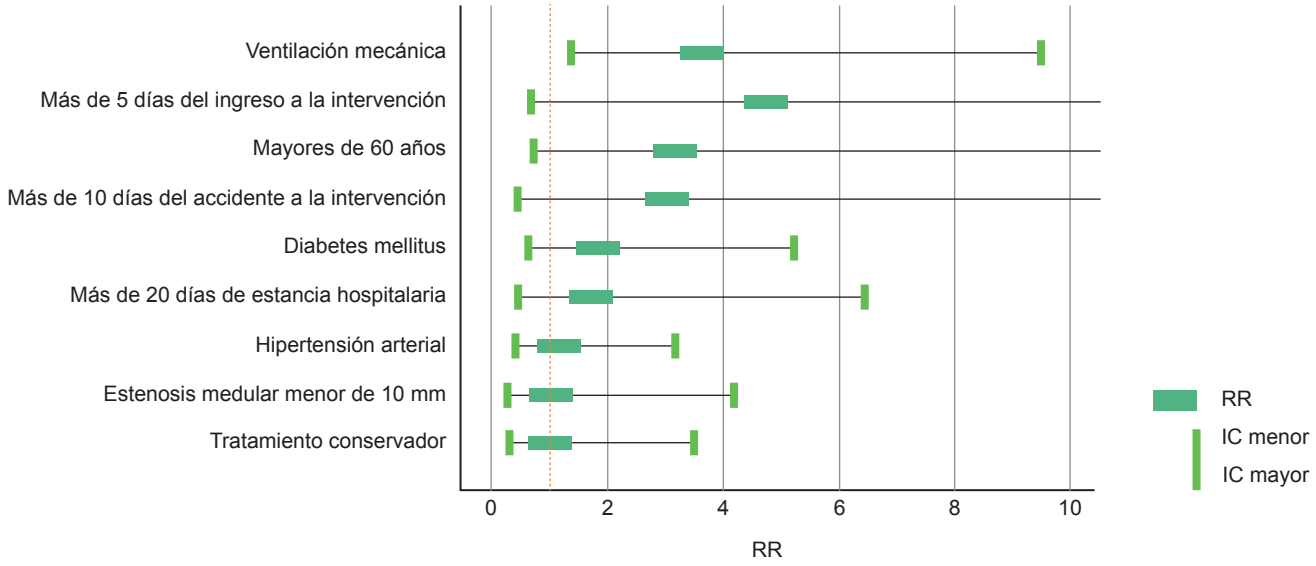
Expresión de las variables mediante frecuencia de presentación y porcentaje entre 2015-2021
*Variable numérica de distribución libre, se presenta con mediana y rango intercuartil
**Variable numérica de distribución normal, se presenta con media y rango intercuartil

Cuadro III Factores de riesgo de mortalidad en los primeros dos meses en pacientes con síndrome medular central agudo postraumático

	Sobrevivió	Falleció		
	Frecuencia *n* = 87 (%)	Frecuencia *n* = 14 (%)	RR (IC95%)	*p* =*
Sexo				
Mujer	19 (90.5)	2 (9.5)	Referencia	
Hombre	68 (85)	12 (15)	1.58 (.38-6.50)	0.518
Edad				
Menores de 60	33 (94.3)	2 (5.7)	Referencia	
Mayores de 60	54 (81.8)	12 (18.2)	3.18 (0.75-13.43)	0.084
Hipertensión arterial	28 (85.8)	5 (15.5)	1.14 (0.42-3.15)	0.794
Diabetes mellitus	14 (77.8)	4 (22.2)	1.84 (0.65-5.23)	0.254
Tabaquismo	15 (93.8)	1 (6.25)	0.41 (0.06-2.91)	0.337
Ventilación mecánica	6 (60)	4 (40)	3.64 (1.39-9.49)	0.012
Mecanismo de lesión				
Caída de plano de sustentación	47 (85.5)	8 (14.5)	1.11 (0.42-2.98)	0.828
Caída de altura	21 (84)	4 (16)	1.22 (0.42-3.54)	0.721
Accidente automovilístico	13 (86.7)	2 (13.3)	0.96 (0.24-3.85)	0.949
Agresión por terceros	3 (100)	0 (0)	NA	NA
Contusión directa	3 (100)	0 (0)	NA	NA
Estenosis de canal medular (-10 mm)	74 (86)	12 (14)	1.05 (0.26-4.21)	0.949
Mas de 20 días de estancia hospitalaria	7 (77.8)	2 (22.2)	1.70 (0.45-6.45)	0.447
10 o + días del accidente a la intervención	69 (84.1)	13 (15.9)	3.01 (0.42-21.64)	0.229
5 o + días del ingreso a la intervención	61 (82.4)	13 (17.6)	4.74 (0.65-34.55)	0.074
Tratamiento				
Conservador	25 (86.2)	4 (13.8)	Referencia	
Quirúrgico	62 (86.1)	10 (13.9)	1.01 (0.34-2.96)	0.990

*Significancia estadística con análisis mediante uso de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher; $p < 0.05$; RR: Riesgo relativo: IC95%: Intervalo de confianza al 95%

Figura 1 Factores de riesgo asociados a letalidad en síndrome medular central



RR: Riesgo relativo; IC: Intervalo de confianza al 95%

Cuadro IV Factores de riesgo para VM en pacientes con síndrome medular central

	n = 10	*p*	RR (IC95%)
Estenosis medular menor de 10 mm	100.0%	NA	NA
Caída de plano de sustentación	70.0%	0.260	2.333 (0.565-9.639)
Diabetes mellitus	30.0%	0.260	2.143 (0.404-11.355)
Tratamiento conservador	40.0%	0.598	1.500 (0.336-6.702)
Hipertensión arterial	40.0%	0.598	1.333 (0.430-4.134)
Tratamiento quirúrgico	60.0%	0.598	0.667 (0.149-2.979)
Mayores de 60 años	90.0%	0.389	0.556 (0.310-0.997)
Agresión por terceros	10.0%	0.389	0.556 (0.310-.997)
Más de 10 días del accidente a la intervención	90.0%	0.389	0.556 (0.310-0.997)
Más de 5 días del ingreso a la intervención	80.0%	0.197	0.500 (0.250-1.000)
Caída de altura	20.0%	0.053	0.250 (0.075-0.830)

*Significancia estadística con análisis mediante uso de Chi cuadrada, $p < 0.05$

lación mecánica presentaban una estenosis medular severa por debajo de los 10 mm.

Discusión

Se evidencia una tasa de letalidad global de 13.9% de los pacientes seleccionados, donde la única variable con tendencia significativa hacia la mortalidad fue la VM y otras medidas que demostraron algún grado de tendencia hacia la letalidad, como ser mayor de 60 años y los tiempos de estancia prolongados.

El aumento de la incidencia de la mortalidad en nuestra población es casi 4 veces mayor al reportado en otros estudios estadounidenses e internacionales.[4,22] Mientras que en nuestro estudio se reporta una incidencia global de letalidad de 13.9% entre 2015 y 2021, la referencia previa era de 2.6%.[4] Estas diferencias pueden ser explicadas desde el punto de vista estadístico al tamaño de muestra insuficiente en nuestra cohorte, así como por la manera que tienen de reportar los casos en una plataforma nacional por parte de la unión americana. En la mayoría de los estudios se establece que una estancia prolongada es aquella que oscila entre las 24 y 72 horas,[23,24,25] mientras que en nuestra cohorte fue de más de 20 días. El enfoque en la población mayor de 60 años nos presentó una incidencia de la mortalidad en nuestra población de 18.2%. A pesar de que otros autores han presentado una elevación en la incidencia de la mortalidad con relación a la edad, en nuestro grupo se mantuvo en rangos similares al resto de la población y sin diferencias significativas.[26] Pareciera que el tiempo destinado a estabilizar al paciente de la tercera edad dentro de la unidad hospitalaria pudieran generar un factor de protección a la letalidad. A pesar de ser el hospital más grande de concentración para este tipo de patología en México, nuestra población de pacientes con este síndrome fue pequeña (101 pacientes), lo que generó una limitante importante en la investigación, y conllevó a que la mayoría de los factores de riesgo analizados presentaran estadísticas no significativas, aunque con ciertos grados de tendencia y con intervalos de confianza muy grandes. El análisis que nos invita a evidenciar estos resultados es que parece existir un subdiagnóstico de la patología o falta del reporte adecuado de la misma.[27]

El 71.3% de los pacientes tuvieron una resolución quirúrgica, en contraste con las tendencias americanas donde la cohorte más extensa en relación con la patología evidenció que solo el 39.4% es intervenido.[4] Se realizó el análisis comparativo para valorar si el tratamiento quirúrgico brindaba protección hacia la mortalidad, pero los resultados entre el tratamiento conservador y quirúrgico fueron prácticamente iguales con un 13.8% de incidencia de mortalidad en el grupo conservador, frente a un 13.9% en el quirúrgico, a diferencia de otros estudios en los que ser paciente de la tercera edad representó ser una limitante para el manejo quirúrgico, siendo en nuestra cohorte la principal opción de manejo (72.7%).4 De los pacientes que requirieron de VM el 60% recibió tratamiento quirúrgico, de este grupo en quienes se decidió manejo conservador presentaron cierto grado de tendencia hacia la mortalidad con un RR por encima de 1.[16,28] A primera vista estas diferencias, en relación a las opciones de tratamiento con las grandes cohortes americanas, parecen no presentar una tendencia hacia la letalidad o la protección.[3]

Se realizaron análisis comparativos de los diferentes factores de riesgo y representaciones graficas de los resultados obtenidos en donde se evidencian ciertos grados de tendencia que pudieran indicar riesgos, pero sin poder establecer significancia estadística. Con relación a estos

parámetros de tendencia en donde los resultados obtenidos presentan intervalos de confianza muy altos es posible establecer que, debido al tamaño de muestra pequeño, representó nuestra principal limitante en el análisis.[29]

La única variable con significancia en la letalidad fue la VM, aquellos pacientes que a su ingreso y posterior valoración con determinación de SMC presentaron algún grado de falla respiratoria que requirió de soporte ventilatorio. Este factor pudiera generar un sesgo de susceptibilidad pronóstica al tratarse de pacientes más graves.[27] En primera instancia, estos resultados invitaron a realizar una valoración de las comorbilidades de los pacientes para ver si un mecanismo de lesión de alta energía o alguna otra patología estaba influenciando el resultado, por lo que evidenciamos que la estenosis medular severa por debajo de los 10 mm y ser mayor de 60 años aumentan el riesgo para necesitar VM.[30] Todos los pacientes con uso de VM presentaron una estenosis medular menor a los 10 milímetros. En el 40% de los pacientes en estas condiciones el cirujano optó por un manejo conservador para la patología medular, y esto representó una mayor tendencia a la letalidad. Con estos resultados podemos establecer que los pacientes con SMC que presentan una estenosis medular severa presentarán una tendencia hacia el uso de VM y, consiguientemente, aumento en la letalidad.

En los pacientes con SMC, ser mayor de 60 años y el atraso en la atención demostró generar una tendencia hacia el aumento en la mortalidad, a pesar de no ser significativo. Ante esto, se infiere que, debido al pequeño tamaño de nuestra muestra, no alcanzamos la significancia con otras variables. En relación con los días de estancia hospitalaria encontramos que en nuestra población el tiempo que transcurre entre el accidente, el ingreso y la intervención es muy elevado en relación con la media internacional.[3,31]

La mediana de la edad en nuestra población fue de 63 años, que corresponde a pacientes de la tercera edad con caída de plano de sustentación como principal mecanismo de lesión, donde se evidencia que existe un proceso degenerativo previo en la región medular asociado a la estenosis del canal,[32] ya que más del 85% de los pacientes presentaban una estenosis severa. Si bien esta variable por sí sola no fue significativa en la población con alteración del estado de conciencia, resultó en una elevación significativa de la mortalidad.

Conclusiones

Los tiempos entre el incidente, el diagnóstico y la intervención son muy prolongados en comparación con otros análisis internacionales. La mortalidad en nuestra población de pacientes con SMC es muy elevada. Al identificar patrones de comportamiento en patologías traumáticas podremos conocer de manera oportuna las comorbilidades que jugarán un papel en el pronóstico de los pacientes con lesión medular.

Agradecimientos

Al Dr. Rodolfo Rivas Ruiz y a la Maestra Ivonne Roy García, por su compromiso con la investigación y capacitación de médicos. Al Ingeniero Alberto Moratilla Huerta y al Ingeniero Rodolfo Carlos Villalobos Márquez del área de Biomédica del HTVFN, así como a todo el personal de biomédica del hospital. Esta investigación es parte del proyecto de tesis de la Maestría en Ciencias del Instituto Politécnico Nacional.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Hashmi SZ, Marra A, Jenis LG, Patel AA. Current Concepts Central Cord Syndrome. Clin Spine Surg [Internet]. 2018;(31(10)):407–12. Disponible en: www.clinicalspinesurgery.com
2. Krappinger D, Lindtner RA, Zegg MJ, Benjamin Henninger ·, Kaser V, Spicher A, et al. Spondylotic traumatic central cord syndrome: a hidden discoligamentous injury? 1 (4.4). European Spine Journal [Internet]. 1234;28:434–41. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00586-018-5796-5
3. Divi SN, Schroeder GD, Mangan JJ, Tadley M, Ramey WL, Badhiwala JH, et al. Management of Acute Traumatic Central Cord Syndrome: A Narrative Review. Global Spine J [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Nov 20];9(1 Suppl):89S-97S. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157150/
4. Brodell DW, Jain A, Elfar JC, Mesfin A. National trends in the management of central cord syndrome: An analysis of 16,134 patients. Spine Journal. 2015 Mar 1;15(3):435–42.
5. Lenehan B, Street J, O'Toole P, Siddiqui A, Poynton A. Central cord syndrome in Ireland: The effect of age on clinical outcome. European Spine Journal. 2009;18(10):1458–63.
6. Hendershot KA, O'Phelan KH. Respiratory Complications and Weaning Considerations for Patients with Spinal Cord Injuries: A Narrative Review. J Pers Med. 2023 Jan 1;13(1).
7. Jiménez-Ávila J, Álvarez-Garnier J, Bitar-Alatorre W. Costo directo de la lesión medular completa de la columna cervical. Acta Ortop Mex. 2012;26(1):10–4.

8. Harrop JS, Sharan A, Ratliff J. Central cord injury: pathophysiology, management, and outcomes. Vol. 6, Spine Journal. 2006.
9. Zheng MMC, Zhu MMD, Zhu MDY, Lyu MDF, Weber MDR, Jin MDX, et al. Early surgery improves peripheral motor axonal dysfunction in acute traumatic central cord syndrome: A prospective cohort study. Clinical Neurophysiology. 2021 Jul 1; 132(7):1398–406.
10. Kim I. Acute Traumatic Central Cord Syndrome: Early Decompression or Not?. Korean J Spine. 2011;8(1):45–51.
11. Zileli M, Osorio-Fonseca E, Konovalov N, Cardenas-Jalabe C, Kaprovoy S, Mlyavykh S, et al. Early management of cervical spine trauma: WFNS spine committee recommendations. Vol. 17, Neurospine. Korean Spinal Neurosurgery Society; 2020. p. 710–22.
12. Salah A, Al-Shami H, Adel Ali M. Early Surgical Decompression versus Medical Treatment in Acute Traumatic Central Cord Syndrome: Prospective Randomized Controlled Study. Pan Arab Journal of Neurosurgery. 2021 Jun 1;16(1):6–12.
13. Kunam VK, Velayudhan V, Chaudhry ZA, Bobinski M, Smoker WRK, Reede DL. Incomplete cord syndromes: Clinical and imaging review. Radiographics. 2018 Jul 1;38(4):1201–22.
14. Kawu K, Adebule GT, Gbadegesin AA, Alimi MF, Salami AO. Outcome of conservative treatment of spinal cord injuries in Lagos, Nigeria. Nigerian Journal of Orthopaedics and Trauma [Internet]. 2010 May 25 [cited 2022 Feb 17];9(1). Disponible en: https://www.ajol.info/index.php/njotra/article/view/54725
15. Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR, Aarabi B, Anderson P, Arnold PM, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Acute Spinal Cord Injury and Central Cord Syndrome: Recommendations on the Timing (≤24 Hours Versus >24 Hours) of Decompressive Surgery. Global Spine J. 2017 Sep 1;7(3_supplement):195S-202S.
16. Tosic L, Voglis S, Bellut D, Sprengel K, Regli L, Stienen MN. [Acute Traumatic Central Cord Syndrome: Etiology, Pathophysiology, Clinical Manifestation, and Treatment]. Praxis [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Jan 26];110(6):324–35. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33906439/
17. Aarabi B, Alexander M, Mirvis SE, Shanmuganathan K, Chesler D, Maulucci C, et al. Predictors of outcome in acute traumatic central cord syndrome due to spinal stenosis. Clinical article. J Neurosurg Spine. 2011 Jan;14(1):122–30.
18. Feng S, Zheng B, Zhang L, Wang W. A systematic review and meta-analysis compare surgical treatment and conservative treatment in patients with cervical spondylotic myelopathy. Ann Palliat Med. 2021 Jul 1;10(7):7671–80.
19. Pouw M, Van-Middendorp J, Van-Kampen A, Hirschfeld S, Veth R, Curt A, et al. Diagnostic criteria of traumatic central cord syndrome. Part 1: A systematic review of clinical descriptors and scores. Vol. 48, Spinal Cord. 2010. p. 652–6.
20. Ronzi Y, Perrouin-Verbe B, Hamel O, Gross R. Spinal cord injury associated with cervical spinal canal stenosis: Outcomes and prognostic factors. Ann Phys Rehabil Med. 2018 Jan 1;61(1):27–32.
21. Inglis T, Banaszek D, Rivers CS, Kurban Di, Evaniew N, Fallah N, et al. In-Hospital Mortality for the Elderly with Acute Traumatic Spinal Cord Injury. J Neurotrauma. 2020 Nov 1;37(21):2332–42.
22. Segal DN, Grabel ZJ, Heller JG, Rhee JM, Michael KW, Yoon ST, et al. Epidemiology and treatment of central cord syndrome in the United States. Journal of Spine Surgery. 2018 Dec;4(4):712–6.
23. Aarabi B, Hadley MN, Dhall SS, Gelb DE, John Hurlbert R, Rozzelle CJ, et al. Management of acute traumatic central cord syndrome (ATCCS). Neurosurgery. 2013 Mar;72 (SUPPL.2):195–204.
24. Aarabi B, Akhtar-Danesh N, Marc-Simard J, Chryssikos T, Shanmuganathan K, Olexa J. Efficacy of Early (24 Hours), Late (25–72 Hours),and Delayed (72 Hours) Surgery with Magnetic Resonance Imaging-Confirmed Decompression. J Neurotrauma. 2021;38(15):2073–83.
25. Zheng C, Yu Q, Shan X, Zhu Y, Lyu F, Ma X, et al. Early Surgical Decompression Ameliorates Dysfunction of Spinal Motor Neuron in Patients with Acute Traumatic Central Cord Syndrome: An Ambispective Cohort Analysis. Spine (Phila Pa 1976). 2020 Jul 15;45(14):E829–38.
26. Jabbour P, Fehlings M, Vaccaro AR, Harrop JS. Traumatic spine injuries in the geriatric population. Neurosurg Focus. 2008;25(5).
27. Talavera JO, Wacher-Rodarte NH, Rivas-Ruiz R. Investigación clínica III. Estudios de causalidad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2011 [cited 2022 Mar 18];49(3):289–94. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2011/im113k.pdf
28. Arul K, Ge L, Ikpeze T, Baldwin A, Mesfin A. Traumatic spinal cord injuries in geriatric population. etiology, management, and complications. J Spine Surg. 2019;5(1):38–45.
29. Madrid Aris E, Martínez Lomakin F. Statistics for the faint of heart – how to interpret confidence intervals and p values. Medwave. 2014;14(1):e5892.
30. Paul S, Jennifer S, Girardi FP. Central Cord Syndrome: A Review of Epidemiology, Treatment and Prognostic Factors. JSM Neurosurg Spine. 2016;4(3):1075.
31. Samuel AM, Grant RA, Bohl DD, Basques BA, Webb ML, Lukasiewicz AM, et al. Delayed Surgery after Acute Traumatic Central Cord Syndrome Is Associated with Reduced Mortality. Spine (Phila Pa 1976) [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Nov 17];40(5):349–56. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/273385622_Delayed_Surgery_After_Acute_Traumatic_Central_Cord_Syndrome_Is_Associated_With_Reduced_Mortality
32. Ricciardi GA, Garfinkel I, Carrioli G, Ricciardi DO. Trauma medular cervical en pacientes con osificación del ligamento longitudinal posterior sin evidencia de fractura. Serie de casos y revisión bibliográfica. Revista de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología. 2021 Jun 15;86(3):324–34.

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Bloqueo caudal ecoguiado con ropivacaína en cirugías infraumbilicales en pacientes pediátricos

Ultrasound-guided caudal block with ropivacaine in infraumbilical surgeries in pediatric patients

Karla Itzel Gutiérrez-Riveroll[1a], Juan José Dosta-Herrera[2b], Héctor Jorge Mejía-Picazo[1c], Karla Guadalupe Lozada-Rosete[1d], Martha Aránzazu Pérez-Penilla[3e]

Resumen

Introducción: el uso de anestésicos locales como parte de la analgesia multimodal es un concepto atractivo en pacientes pediátricos, ya que la evaluación y manejo del dolor es un reto en menores de 7 años. A pesar de contar con guías y múltiples estudios del cálculo de volumen no se ha emitido una recomendación segura y eficaz.
Objetivo: demostrar que el bloqueo caudal ecoguiado con dosis de 0.75 mL/kg de ropivacaína 0.2% tiene el mismo efecto analgésico que la dosis de 1.2 mL/kg.
Material y métodos: ensayo clínico aleatorizado de equivalencia, prospectivo, longitudinal, comparativo. Se enrolaron 100 pacientes de 0-7 años programados para cirugía infraumbilical electiva o de urgencia entre abril del 2021 y enero del 2022. Los niños fueron aleatorizados 1:1 para asignarse a la realización del bloqueo caudal guiado por ultrasonido.
Resultados: de los 100 pacientes divididos en dos grupos con volúmenes de ropivacaína 0.2% (0.75 mL frente a 1.2 mL). Ambos grupos demostraron las variables de sedoanalgesia transanestésicas y postanestésicas sin diferencias significativas para ambos grupos en la escala de FLACC de dolor después de la cirugía y en recuperación ($p > 0.5$), en la revaloración de dolor en la escala de FLACC en el consultorio denominado dolor crónico ($p > 0.5$) en ambos grupos. No se reportaron complicaciones en las consultas de seguimiento y tampoco arritmias en ambos grupos durante la cirugía.
Conclusiones: los resultados en ambos grupos no mostraron diferencias entre un volumen de 0.75 mL y 1.2 mL, la administración de ropivacaína 0.2% se favorece con el empleo de ultrasonido, lo que permite administración eficaz de dosis menores de anestésico local con reducción del riesgo de complicaciones.

Abstract

Background: The use of local anesthetics as part of multimodal analgesia is an attractive concept in pediatric patients, since the evaluation and management of pain is a challenge in children under 7 years of age. Despite having guidelines and multiple studies on volume calculation, no safe and effective recommendation has been issued.
Objective: To demonstrate that ultrasound-guided caudal block with a dose of 0.75 mL/kg of 0.2% ropivacaine has the same analgesic effect as a dose of 1.2 mL/kg.
Material and methods: Randomized, prospective, longitudinal, comparative equivalence clinical trial. One hundred patients 0-7 years of age scheduled for elective or emergency infraumbilical surgery were enrolled between April 2021 and January 2022. Children were randomized 1:1 to be assigned to ultrasound-guided caudal block.
Results: 100 patients divided into two groups with 0.2% ropivacaine volumes (0.75 mL vs. 1.2 mL). Both groups demonstrated the trans-anesthetic and post-anesthetic sedoanalgesia variables without significant differences for both groups on the FLACC pain scale after surgery and in recovery ($p > 0.5$), in the pain reassessment on the FLACC scale in the office called chronic pain ($p > 0.5$) in both groups. No complications were reported in the follow-up consultations and no arrhythmias were reported in both groups during surgery.
Conclusions: The results of both groups did not show differences between a volume of 0.75 mL and 1.2 mL, the administration of 0.2% ropivacaine is favored with the use of ultrasound, which allows effective administration of lower doses of local anesthetic with reduced risk of complications.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Departamento de Anestesia Pediátrica. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Jefatura del Servicio de Anestesia. Ciudad de México, México
[3]Sanatorio Durango, Jefatura de Anestesia. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-6421-4436[a], 0000-0002-0766-362X[b], 0000-0002-3596-1659[c], 0000-000245316063[d], 0000-0002-5331-0649[e]

Palabras clave	Keywords
Anestesia Caudal	Anesthesia, Caudal
Ropivacaína	Ropivacaine
Ultrasonido	Ultrasonics
Niños	Child

Fecha de recibido: 26/01/2023 **Fecha de aceptado**: 13/03/2023

Comunicación con:
Karla Itzel Gutiérrez Riveroll
anespedkg@gmail.com
55 8135 8374

Cómo citar este artículo: Gutiérrez-Riveroll KI, Dosta-Herrera JJ, Mejía-Picazo HJ *et al*. Bloqueo caudal ecoguiado con ropivacaína en cirugías infraumbilicales en pacientes pediátricos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S445-52. doi: 10.5281/zenodo.8319756

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La finalidad de la anestesia regional es manejar adecuadamente la analgesia en el posoperatorio inmediato. La analgesia profiláctica con anestésicos locales es un concepto atractivo, especialmente porque la evaluación del dolor es un reto en menores de siete años. En contraste con los opioides, los anestésicos locales pueden administrarse de manera segura, y en guías clínicas recientes se han considerado *piedra angular* para el manejo del dolor pediátrico.[1]

La mayoría de estas técnicas se realizan con el paciente pediátrico anestesiado, es una práctica aceptada que requiere de una técnica cuidadosa y de habilidades específicas para el manejo de esta población especial.[2]

Con respecto a la farmacología y farmacocinética en el paciente pediátrico, las concentraciones bajas de anestésicos locales son clínicamente efectivas en niños; el inicio de acción en el bloqueo ocurre más rápido, pero la duración es más corta.[3]

El paciente pediátrico tiene un gran volumen de distribución y un bajo aclaramiento, así como una fracción grande sin unión a proteínas plasmáticas. El gran volumen de distribución incrementa una toxicidad potencial a los anestésicos locales por la fracción libre de proteínas. El agua corporal total disminuye, aproximadamente, del 80% en el recién nacido al 60% a los cinco meses de edad. La maduración del metabolismo hepático, principalmente de la enzima CYP1A2 encargada de metabolizar la ropivacaína, es inmadura hasta los 4 años, así como la enzima CPY3A4/7.[3]

En neonatos e infantes, las fibras nerviosas son delgadas, tienen menos mielina y los nódulos de Ranvier tienen un espacio menor entre uno y otro, razón por la cual las fibras nerviosas son más susceptibles a dosis menores de anestésico local. Es un requisito cubrir más de tres nódulos de Ranvier para generar un bloqueo de conducción saltatoria característico en el paciente pediátrico.[3,4]

Por todas las características ya mencionadas del paciente pediátrico la toxicidad ocurre cuando los niveles plasmáticos del anestésico local son altos o se inyecta de manera accidental a nivel vascular. Por esta razón es importante en la anestesia pediátrica calcular la dosis ajustada a cada paciente de acuerdo con sus características alométricas.[5,6]

La inyección vascular accidental durante el bloqueo caudal se reporta en la literatura desde un 0.4-12% en la población pediátrica y es la principal causa de arritmias letales, por tal razón la ADARPEF (*French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologist*), en Francia, recomienda valorar el uso de anestesia regional troncular en lugar de central para disminuir las complicaciones.[7,8]

Es importante recordar la descripción de la anatomía del hiato sacro donde se realiza el bloqueo caudal, un orificio en forma de U invertida o V, que se corresponde con la falta de cierre dorsal de los arcos vertebrales de la quinta o cuarta vértebras lumbares y delimitado por los lados por dos crestas óseas: los cuernos sacros.[9] Recubierto por la membrana sacrococcígeo (ligamentos sacrococcígeos superficiales y profundos) continuación sacra del ligamento amarillo, el hiato sacro se abre al conducto sacro (terminación del conducto espinal que contiene las raíces de la cola de caballo).

El espacio peridural sacro contiene tejido celular graso que se hace denso y fibroso con el crecimiento. El hiato sacro se cierra hacia los siete años por fusión incompleta de vertebras sacras.[9,10]

Calculando el volumen de anestésico local

Los tres determinantes más importantes en calidad, duración y extensión del bloqueo caudal son: *cálculo del volumen evitando dosis tóxicas, dosis total del anestésico local por kilogramo de peso* y la *concentración anestésica o analgésica*.[10] Tomando en cuenta la fórmula más utilizada en pediatría propuesta por la Dra. Melman del Hospital Infantil de Mexico[11] para cirugías infraumbilicales, la constante a elegir fue 1.2 mL/kg.

Posterior a la propuesta de la Dra. Melman, se llevó a cabo la determinación de las concentraciones plasmáticas obtenidas al administrar las dosis mencionadas del anestésico local en los diferentes grupos de edades pediátricas manejados clínicamente: neonatos, infantes o lactantes, preescolares (1-4 años) y escolares (4-10 años), lo cual nos permitió corroborar que las concentraciones plasmáticas alcanzadas son seguras, ya que caían por debajo del nivel tóxico.[11,12]

Se han realizado estudios de acuerdo con el efecto clínico comparando volúmenes menores a 1 mL/kg, 0.5 y 0.75 mL/kg, corroborando el alcance de los niveles vertebrales con radiografías y medio de contraste en niños menores de siete años, corroborando niveles L2, L3 para cirugías infraumbilicales. Concluyendo en los resultados que el valor promedio con respuesta clínica adecuada para el tipo de cirugía fue de 0.75 mL/kg.[13]

El volumen requerido en la analgesia caudal ha sido evaluado por varios autores. La dosis de volumen por kilo-

gramo genera una correlación con el número de dermatomas anestesiados.[14]

La meta de este estudio fue usar un volumen mayor con una concentración menor manteniendo la dosis en límites seguros de toxicidad, así 0.225% y 0.15% de ropivacaína fueron consideradas seguras.[14]

Basados en los estudios reportados en la literatura y debido a la gran diversidad de fórmulas reportadas decidimos comparar la fórmula de Melman con la constante 1.2 mL/kg frente a 0.75 mL/kg, buscando alcanzar la metámera T10 al tratarse de cirugía infraumbilicales.

Además de los estudios realizados por separado del volumen anestésico, apareció el ultrasonido que se convirtió en una herramienta útil para valorar malformaciones anatómicas del sacro o dificultades en la técnica.

El ultrasonido refiere una onda de sonido oscilatoria a una frecuencia mayor al límite percibido por el oído humano (aproximadamente 20 kHz). Este dispositivo nos permite crear imágenes de 2D Y 3D. Se ha descrito su uso en la anestesia regional desde hace tres décadas.[15,16]

No invasivo, capaz de localizar e identificar nervios, visualiza el avance *dinámico* de la aguja hacia el nervio en *tiempo real*, visualiza y evita estructuras vasculares, permite mayor precisión en tamaño, profundidad y localización de las estructuras, y reduce la cantidad de volumen de anestésico local.[15,16]

Los bloqueos fallidos son más comunes al no utilizar alguna técnica de imagen y los eventos de punciones vasculares se reportan a partir del 2% (IC95%: 12 a 21/1000) en la población pediátrica.[15,16]

Describiendo el anestésico local (ropivacaína)

Ha sido reportada con un margen amplio de seguridad, en especial atención a nivel de sistema nervioso central, con menor toxicidad cardiaca y con un menor efecto en el bloqueo motor, que es muy importante en el paciente pediátrico donde se debe utilizar únicamente bloqueo sensitivo. La dosis segura por kilogramo de peso en el paciente pediátrico no debe pasar los 3 mg/kg para evitar toxicidad, una característica importante de la ropivacaína es el control del dolor después de su administración a nivel caudal.[17,18]

Fue el primer anestésico local enantioméricamente puro introducido a la práctica médica, es una amida y se metaboliza en el hígado.

Farmacocinética: tiempo máximo para alcanzar concentración pico máxima: 30-60 minutos (tmax), vida media (t½): 234 minutos, volumen de distribución en estado estable (Vdss). Las dosis por kilo reportadas en la literatura van de 1-3.75 mg. La dosis letal reportada (3.75 mg/kg) en la literatura puede presentar cambios en el complejo QR, frecuencia cardiaca (FC) y tensión arterial (TA), así como disritmias, convulsiones y asistolia. La fracción libre en plasma se ha reportado de un 2.5-5-5%, y esta puede ser mayor en preescolares por la deficiencia de la enzima glucoproteína ácida α1.[19]

Algunos autores como Hansen *et al.* reportan que la fracción libre de ropivacaína es doble en menores de tres meses. Por tal razón se han recomendado concentraciones de ropivacaína de 0.2-0.25% en un volumen de 1 mL/kg. Los reportes de volumen total van de un rango de 0.5-0.85 mL/kg, demostrando una adecuada anestesia y analgesia.[19,20]

Khalil *et al*. estudiaron a 80 pacientes de 1-10 años con ropivacaína 0.25%, encontrando un retraso en la recuperación del bloqueo motor durante las tres horas posteriores a la anestesia y liberación de citocinas, que puede empeorar la agudización del dolor después de la cirugía.[20,21]

Describiendo el dolor pediátrico

Al hablar de dolor pediátrico se deben considerar todos los aspectos que intervienen en su percepción y manifestación. La experiencia dolorosa implica una interacción de factores fisiológicos, psicológicos, conductuales y de desarrollo.[22]

Aunque, por fortuna, hoy en día existen técnicas médicas y psicológicas para tratarlo, prevalece un gran desconocimiento al respecto; esto se evidenció en una encuesta aplicada a pediatras egresados de diversas instituciones, cuyo resultado fue que el 86.67% de ellos ignoraba los métodos psicológicos para el abordaje del dolor.[22,23] La forma de expresar el dolor es completamente diferente, por lo que las técnicas para apreciar su intensidad tendrán que aplicarse de acuerdo con la edad.[23,24]

Del nacimiento a los tres meses no existe una comprensión aparente de lo que es, lo cual no quiere decir que no lo haya, dado que se ha demostrado que el recién nacido, ya sea de término o pretérmino, sufre más dolor que un adulto.[25]

La escala FLACC (cara, piernas, actividad, llanto y consolabilidad) contiene cinco categorías cada una de 0-2 para un total de 10. Se ha demostrado su validez para evaluar el dolor después de cirugía, trauma y otras enfermedades que requieren control del dolor.[26]

Material y métodos

- Criterios de inclusión:
  - Ambos sexos
  - Disponibilidad de ultrasonido para realizar procedimiento
  - Edad de 0-7 años
  - Peso de 1-30 kg
  - Consentimiento informado firmado por los padres
  - Procedimientos electivos o de urgencia urológicos, anorrectales y abdominales infraumbilicales
  - ASA 1 a 3 (paciente sano o con comorbilidades en tratamiento)
- Criterios de exclusión:
  - ASA 4-5 (comorbilidades graves sin tratamiento)
  - Uso de un anestésico diferente a la ropivacaína
  - Bloqueo caudal sin USG
  - Malformaciones del sacro-coxígeas
  - Antecedentes de mielomeningocele
  - Tiempos de coagulación anormales para la edad
- Criterios de eliminación:
  - Antecedentes de reacción alérgica a la ropivacaína
  - Cancelación de cirugía

Grupo 1: Ropivacaína 0.2%0.75 mL/kg

dosis única – bloqueo caudal guiado por USG

Grupo 2: Ropivacaína 0.2% 1.2 mL/kg

dosis única – bloqueo caudal guiado por USG

Descripción del estudio: Pacientes pediátricos de 0 a 7 años programados para cirugía infraumbilical hospitalizados una noche antes, así como pacientes de urgencia con estabilidad hemodinámica en el Centro Médico Nacional La Raza (CMN La Raza) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), séptimo piso en el quirófano de Pediatría. Aportando el uso del ultrasonido y adecuado manejo del dolor.

Previa autorización del Comité de Ética e Investigación del Hospital General del CMN La Raza, con Registro COFEPRIS: 18 CI 09 002 001 y Registro CONBIOÉTICA: 09 CEI 027 2017101, número de registro institucional R-2021–3502-094, se obtuvo y se firmó el consentimiento informado y, de acuerdo con las normas internacionales y locales para la participación en el presente estudio de diseño experimental prospectivo, longitudinal, comparativo y aleatorizado, se llevó a cabo la selección de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, para un total de 100 pacientes. Durante la valoración preanestésica se les informó detalladamente sobre la posibilidad de formar parte de estudio experimental de equivalencia para la administración de ropivacaína al 0.2% para el bloqueo caudal en la cirugía infraumbilical guiado por ultrasonido con dos volúmenes diferentes de manera aleatoria, utilizando la técnica de hoja de números seriados se formaron 2 grupos obtenidos por el programa *Randomizer*. Grupo 1: Ropivacaína 0.75 mL/kg y el Grupo 2: 1.2 mL/kg. En el área de preanestesia se realizó premedicación con midazolam 450 mcg/kg vía oral (VO) y 15 minutos después ingresaba al paciente a la sala de quirófano, donde se realizó una inducción inhalatoria con sevoflurano a una dosis no mayor a 4 volúmenes con mascarilla facial y O2 a > 6 L/min, FiO2: 80% y monitoreo tipo 1 continuo cada 5 minutos (presión arterial, oximetría de pulso, capnografía y cardioscopio), una vez dormido el paciente pediátrico se canalizó una vía periférica con catéter No. 22-24. Se administró una dosis de fentanilo a 1.5 mcg/kg y se colocó mascarilla laríngea, manteniendo ventilación espontánea con una capnografía no mayor a 35 mmHg. Se fijó dispositivo supraglótico y se colocó al paciente en posición decúbito lateral izquierda, se realizó antisepsia de la región sacra, se colocaron campos estériles en la zona anatómica y en el equipo de ultrasonido con sonda lineal. Se identificaron, a través de un triángulo con los dedos pulgar, índice y medio, las espinas iliacas y los cuernos alrededor del hiato sacro y se colocó la sonda lineal para identificar el signo de la rana. Se introdujo punzo 22 a través de la membrana sacrococcígea siguiendo el trayecto hasta atravesarla, ahí se depositó el anestésico local (ropivacaína 0.2%), verificando con visión directa que no existiera fuga hacia otras áreas anatómicas, así como aumento de volumen en la piel, que no debe presentarse, corroborando la rectificación de la cauda en el ultrasonido (figura 1).

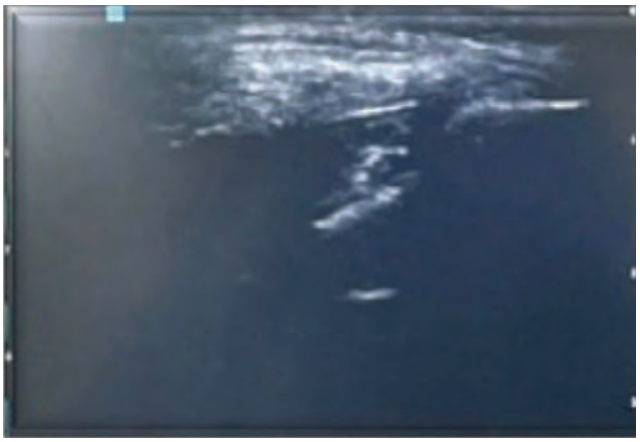
Se evaluó la escala de Ramsay cada 30 minutos al término de la cirugía para evaluar sedoanalgesia y al llegar a recuperación. Se evaluó el dolor a través de la escala de

Figura 1 Identificación del hiato sacro

Figura 1a Colocación de transductor en posición transversal sobre el hiato sacro para inserción de la aguja y administración de anestésico local

Figura 1b Identificacion del signo de la rana

Figura 1c Rectificación de la cauda



FLACC y nuevamente la escala Richmond (RASS) para su alta al área de hospitalización. A su alta se le solicitó al cirujano pediatra el seguimiento del paciente en consulta externa para evaluar dolor crónico, que consiste en la persistencia de este por más de uno y hasta tres meses, revalorando con la escala de FLACC.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se dividió en dos partes, y se elaboró en el *software* Stata 16.0; en la primera parte se da cuenta de las características médico-demográficas generales de la muestra a través de frecuencias absolutas y relativas. En la segunda parte del análisis estadístico, para las variables categóricas se compararon los grupos, con la prueba no paramétrica Chi cuadrada, con un intervalo de confianza al 95% (IC95%). Para las variables cuantitativas se compararon los grupos con y sin toxicidad a través del estadístico *t* de Student para muestras independientes. Es importante mencionar que todos los test fueron realizados con un intervalo de confianza al 95%.

Resultados

Los 100 pacientes fueron divididos en 2 grupos con volúmenes de ropivacaína 0.2% 0.75 mL frente a 1.2 mL. Grupo 1: media de edad: 3.3 años (2.7-6), 40 hombres y 10 mujeres, media de peso: 17.5 kg (12-23). Mientras que en el Grupo 2: media de edad: 3.1 años (2.7-5), 35 hombres y 15 mujeres, mediana de peso: 16.5 kg (11.25-16.25). Ambos grupos demostraron que las variables de sedoanalgesia transanestésicas y postanestésicas no presentaron diferencias significativas en la Escala de FLACC de dolor después de la cirugía, en recuperación y en la revaloración del dolor en el consultorio, denominado dolor crónico, ($p > 0.5$) (cuadro I).

Cuadro I Comparación entre grupos

Variables	Grupo 1	Grupo 2	Pob. *t* de Student (0.05)
	Media / porcentaje	Media / porcentaje	
Edad	3.3	3.1	0.418
ASA	1.6	1.6	0.600
Peso	17.6	16.5	0.310
TAM	71.1	71.3	0.900
FC	108.4	109.2	0.777
SPO2	97.0	96.9	0.725
FLACC después de la cirugía	0.5	0.7	0.505
FLACC en recuperación	0.9	0.9	0.995
Richmond después de la cirugía	-1.5	-1.6	0.276
Richmond en recuperación	0.2	0.2	0.839
Sexo (Mujer)	47%	56%	0.372
Estancia intrahospitalaria (sí)	88%	88%	0.971
Complicaciones a los 7 días (sí)	94%	94%	0.980
Dolor crónico (sí)	2%	4%	0.574

Fuente: Elaboración propia

Cuadro II Análisis de grupos

	Grupo 1				Grupo 2				
Variables	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar	Valor de *p* (0.05)
Edad	3.3	1.0	5.0	1.3	3.1	1.0	5.0	1.4	0.418
ASA	1.6	1.0	3.0	0.7	1.6	1.0	3.0	0.7	0.600
Peso	17	8.0	26.0	4.9	16	8.0	27.0	5.7	0.310
TAM	71	56.0	86.0	6.1	71	50.0	86.0	7.8	0.900
FC	84	85.0	126.	13.3	9.2	86.0	134	14.5	0.777
SpO2	97	94.0	99.0	1.4	96.	95.0	99.0	1.4	0.725
FLACC después de la cirugía	0.5	0.0	5.0	1.2	0.7	0.0	6.0	1.6	0.505
FLACC en recuperación	0.9	0.0	5.0	1.9	0.9	0.0	6.0	1.9	0.995
Richmond después de la cirugía	-1.5	-2.0	-1.0	0.5	-1.6	-2.0	-1.0	0.5	0.276
Richmond en recuperación	0.2	0.0	1.0	0.4	0.2	0.0	1.0	0.4	0.839

ASA: Clasificación del estado físico de la Asociación Americana de Anestesiología; TAM: Tensión arterial media (mmHg); FC: Frecuencia cardiaca por minuto; SpO2: Saturación de oxígeno (%); FLACC: Escala de dolor (*face, leg, activity, cry, consolability*) (puntaje 0-10)
Fuente: Elaboración propia

Los tipos de cirugías realizadas fueron: circuncisión (27), hernioplastia (24), hipospadias (7) y orquidopexia (52). Siendo la cirugía más frecuente la orquidopexia, donde se notó que durante la fijación del testículo se presentó una taquicardia transitoria de menos de 20 segundos, por lo que no se consideró necesario aumentar analgesia transoperatoria.

Con respecto a los signos, la TAM Grupo 1: 71 mmHg (56-86), Grupo 2: 71 mmHg (50-86), $p = 0.19$; FC Grupo 1: 84 x´(85-126), Grupo 2: 92 x´ (86-134), $p = 0.7$; SPO2 Grupo 1: 97% (94-99), Grupo 2: 96% (95-99), $p = 0.7$ (cuadro II). No se reportaron complicaciones en las consultas de seguimiento y tampoco arritmias en ningún paciente durante las cirugías. En el área de recuperación tampoco se presentaron eventos de apnea posoperatoria.

Discusión

Los resultados obtenidos en la comparación de ambos grupos no mostraron diferencias entre un volumen de 0.75 mL y 1.2 mL, ambos volúmenes se ocupan en el bloqueo caudal ecoguiado en cirugías infraumbilicales con el mismo resultado en el manejo de dolor y sin presencia de

complicaciones, tales como arritmias en el transanestésico o desarrollo de dolor crónico un mes después en el seguimiento en la consulta de cirugía pediátrica, reportando un valor menor a 1 (*no dolor*) en la escala de FLACC. La equivalencia entre ambas dosis nos permite manejar volúmenes más pequeños en niños menores de 7 años, aportando un nuevo margen de seguridad. La estancia intrahospitalaria fue corta (menor a 48 horas). Como se comentó durante el desarrollo del proyecto, no existen recomendaciones de seguridad con respecto a los volúmenes utilizados, además los grupos etarios de 0-18 años y múltiples cirugías reportadas no logran enfocarse en un rango más corto de edad para unificar y crear guías para la seguridad en el paciente pediátrico. Las debilidades que encontramos en este estudio son: la falta de disponibilidad del ultrasonido, que no se encuentra disponible en todos los hospitales; el tiempo requerido para realizar la técnica, y que no se recomienda en pacientes graves que requieren atención inmediata. Otro punto importante a considerar es el entrenamiento del anestesiólogo pediatra en el uso de ultrasonido, para evitar en lo posible un sesgo más al ser operador dependiente, por tal razón es necesario un entrenamiento especializado en su uso. Serán necesarios más estudios para poder comparar otros volúmenes y otros tipos de cirugía como son las de abdomen y tórax. Así como hacer grupos de edades más cortas para evitar el sesgo en los valores de signos vitales.

La fortaleza, sin lugar a duda, es: la equianalgesia de ambos volúmenes con buenos resultados en ambos grupos, fomentando así una cultura de prevención y seguridad en técnicas de anestesia regional en el paciente pediátrico con el uso de ultrasonido que nos permite mayor precisión.

Conclusiones

De todas las fórmulas publicadas para el cálculo de volumen del bloqueo caudal, casi ninguna puede ser utilizada en niños mayores de 6 años que pasen los 20-30 kg, ya que el riesgo a una toxicidad cardiaca es alto. Sin embargo, con el uso del ultrasonido y una menor constante de volumen es posible incluir a estos niños sin riesgo de complicaciones.

Hasta la fecha se siguen reportando toxicidades cardiacas y apneas en el área de recuperación, sin embargo, al realizar este estudio corroboramos que la reducción de volumen nos permite prevenir complicaciones. La analgesia reportada en el grupo con un volumen del 0.75%, representando una reducción del 50% de la dosis de lo reportado en la literatura, que mostró los mismos beneficios que el volumen de 1.2 mL. Por otro lado, incluir al área de cirugía pediátrica es crucial para poder corroborar si contribuimos a una estancia hospitalaria corta por el adecuado control del dolor agudo y el seguimiento en consulta externa para descartar dolor crónico después de uno y hasta tres meses después del cierre de la herida quirúrgica, como lo marcan las guías de dolor. En México es un reto desarrollar una cultura de eventos adversos, así como el seguimiento de nuestros pacientes fuera de quirófano para la prevención del desarrollo del dolor crónico.

No olvidemos que es un derecho del niño el manejo del dolor y es nuestro compromiso desarrollar una atención especializada, como es la algología intervencionista pediátrica, para alcanzar este objetivo y desarrollar una cultura sin dolor en esta población tan vulnerable que aún se encuentra en desarrollo.

Agradecimientos

A mi director externo Pedro Ávila, por su paciencia y sus conocimientos sobre estadística médica. A mi director interno, Juan Rodríguez Silverio, del Instituto Politécnico Nacional por apoyar mi ensayo clínico y dedicar cada tiempo libre incansablemente para lograr que se llevará a cabo. A mi jefe de servicio de Anestesiología del CMN La Raza, Juan José Dosta Herrera, por el apoyo para la recolección de pacientes y el uso del ultrasonido para mejorar la calidad de atención en nuestros pacientes en el quirófano.

Al Colegio de Anestesia Pediátrica, por permitirme la difusión y presentación del ensayo clínico en múltiples foros y su desarrollo en otras sedes hospitalarias.

Al servicio de Algología Intervencionista del CMN La Raza, a cargo de la Dra Lizzete Corral Kassian que ha creado un servicio con el propósito de prevenir el dolor crónico en nuestra población pediátrica y contribuir en la realización de este proyecto.

Fue una experiencia fantástica este estudio en la población pediátrica por la participación de cada uno de los padres, autorizando la participación de sus hijos, aportando información que mejorará la atención de pacientes futuros haciendo más segura la anestesia pediátrica, y generando una cultura de reporte de evento adverso.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition. Paediatr Anaesth. 2012; 22 Suppl 1:1-79. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2012.03838.x
2. Suresh S, Schaldenbrand K, Wallis B, De Oliveira GS Jr. Regional anaesthesia to improve pain outcomes in paediatric surgical patients: a qualitative systematic review of randomized controlled trials. Br J Anaesth. 2014;113(3):375-90. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu156
3. Etsuro K, Motoyama PJ. Smith's anesthesia for infants and children. Philadelphia, Pa: Mosby; 2006.
4. Walker SM, Yaksh TL. Neuraxial analgesia in neonates and infants: A review of clinical and preclinical strategies for the development of safety and efficacy data. Anesth Analg. 2012;115(3):638-62. Disponible en: https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31826253f2
5. Polaner DM, Taenzer AH, Walker BJ, Bosenberg A, Krane EJ, Suresh S, et al. Pediatric Regional Anesthesia Network (PRAN): a multi-institutional study of the use and incidence of complications of pediatric regional anesthesia. Anesth Analg. 2012;115(6):1353-64. Disponible en: https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31825d9f4b
6. Taenzer AH, Walker BJ, Bosenberg AT, Martin L, Suresh S, Polaner DM, et al. Asleep versus awake: does it matter?: Pediatric regional block complications by patient state: a report from the Pediatric Regional Anesthesia Network. Reg Anesth Pain Med. 2014;39(4):279-83. Disponible en: https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000102.
7. Ecoffey C, Lacroix F, Giaufré E, Orliaguet G, Courrèges P, ASSOCIATION DES ANESTHÉSISTES RÉANIMATEURS PÉDIATRIQUES D'EXPRESSION FRANÇAISE (ADARPEF). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF): EPIDEMIOLOGY AND MORBIDITY OF REGIONAL ANESTHESIA IN CHILDREN. Paediatr Anaesth. 2010;20(12):1061-9. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03448.x.
8. Fukazawa K, Matsuki Y, Ueno H, Hosokawa T, Hirose M. Risk factors related to accidental intravascular injection during caudal anesthesia. J Anesth. 2014;28(6):940-3. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00540-014-1840-8
9. Gregory GA, Andropoulos DB. Gregory's Pediatric Anesthesia. 6a ed. Andropoulos DB, Gregory GA, editores. Standards Information Network; 2020.
10. Davis PJ, Cladis FP, Motoyama EK. Smith's anesthesia for infants and children: Expert consult premium edition - enhanced online features and print. 8a ed. San Luis, MO, Estados Unidos de América: Mosby; 2011.
11. Melman-Szteyn E. Anestesia regional en pediatría…30 años y más. Anestesia en pediatria. 2009;01(1):S53-5.
12. Hong J-Y, Han SW, Kim WO, Cho JS, Kil HK. A comparison of high volume/low concentration and low volume/high concentration ropivacaine in caudal analgesia for pediatric orchiopexy. Anesth Analg. 2009;109(4):1073-8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e3181b20c52
13. Ahiskalioglu A, Yayik AM, Ahiskalioglu EO, Ekinci M, Gölboyu BE, Celik EC, et al. Ultrasound-guided versus conventional injection for caudal block in children: A prospective randomized clinical study. J Clin Anesth. 2018;44:91-6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.11.011
14. Guay J, Suresh S, Kopp S. The use of ultrasound guidance for perioperative neuraxial and peripheral nerve blocks in children. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD011436. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011436.pub2
15. Marhofer P, Bösenberg A, Sitzwohl C, Willschke H, Wanzel O, Kapral S. Pilot study of neuraxial imaging by ultrasound in infants and children. Paediatr Anaesth. 2005;15(8):671-6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2004.01521.x
16. Kil HK. Caudal and epidural blocks in infants and small children: historical perspective and ultrasound-guided approaches. Korean J Anesthesiol. 2018;71(6):430-9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4097/kja.d.18.00109
17. Khalil S, Lingadevaru H, Bolos M, Rabb M, Matuszczak M, Maposa D, et al. Caudal regional anesthesia, ropivacaine concentration, postoperative analgesia, and infants. Anesth Analg. 2006;102(2):395-9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000194590.82645.4c
18. Bosenberg A, Thomas J, Lopez T, Lybeck A, Huizar K, Larsson LE. The efficacy of caudal ropivacaine 1, 2 and 3 mg x l(-1) for postoperative analgesia in children. Paediatric Anaesthesia. 2002;12(1):53-58. Disponible en: https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2002.00769.x
19. Aarons L, Sadler B, Pitsiu M, Sjövall J, Henriksson J, Molnár V. Population pharmacokinetic analysis of ropivacaine and its metabolite 2′,6′-pipecoloxylidide from pooled data in neonates, infants, and children. Br J Anaesth. 2011;107(3):409-24. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/bja/aer154
20. Lönnqvist PA, Westrin P, Larsson BA, Olsson GL, Lybeck A, Huledal G, et al. Ropivacaine pharmacokinetics after caudal block in 1-8 year old children. Br J Anaesth. 2000;85(4):506-11. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/bja/85.4.506
21. Suresh S, De Oliveira GS Jr. Local anaesthetic dosage of peripheral nerve blocks in children: analysis of 40 121 blocks from the Pediatric Regional Anesthesia Network database. Br J Anaesth. 2018;120(2):317-22. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2017.10.019
22. Cramton REM, Gruchala NE. Managing procedural pain in pediatric patients. Curr Opin Pediatr. 2012; 24(4):530-8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e328355b2c5
23. Walco GA, Kopecky EA, Weisman SJ, Stinson J, Stevens B, Desjardins PJ, et al. Clinical trial designs and models for analgesic medications for acute pain in neonates, infants, toddlers, children, and adolescents: ACTTION recommendations. Pain. 2018;159(2):193-205. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001104
24. Anand KJS, Hall RW. Pharmacological therapy for analgesia and sedation in the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91(6):F448-53. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1136/adc.2005.082263
25. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. Pediatr Nurs. 1997;23(3):293-7.
26. Nilsson S, Finnström B, Kokinsky E. The FLACC behavioral scale for procedural pain assessment in children aged 5-16 years. Paediatr Anaesth. 2008;18(8):767-74. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02655.x

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Hierro en etapa preoperatoria y la transfusión en pacientes sometidas a histerectomía

Iron in pre-operative stage and transfusion in patients undergoing hysterectomy

Esmeralda Campos-Aguirre[1*a], Alicia Bravo-Acevedo[2b], Gamaliel Benitez-Arvizu[1c]

Resumen

Introducción: la corrección de la anemia preoperatoria parte del programa de manejo hemático del paciente, a fin de mejorar sus resultados clínicos disminuyendo la cantidad de transfusiones en cirugía. La miomatosis uterina puede cursar con anemia, por lo que la aplicación de hierro antes de la histerectomía podría disminuir la transfusión.
Objetivo: evaluar el impacto del tratamiento con hierro en la etapa prequirúrgica sobre la necesidad de transfusión en pacientes con anemia secundaria a miomatosis en la etapa trans y posoperatoria de histerectomía.
Material y métodos: se incluyeron pacientes con miomatosis uterina que cursaron con anemia microcítica en la etapa preoperatoria; se realizó revisión de los expedientes clínicos y se obtuvieron las características clínicas de la población. Las pacientes se distribuyeron en dos grupos de estudio de acuerdo con el antecedente de haber recibido o no tratamiento con hierro. La variable de desenlace fue la transfusión de concentrados eritrocitarios en los primeros siete días a partir de la cirugía.
Resultados: se incluyeron 134 pacientes, 21 (15.6%) utilizaron hierro. Las pacientes que utilizaron hierro tuvieron un riesgo relativo (RR) de 0.36 (IC95%: 0.12-1.07) para transfusión. La delta de hemoglobina < 1 g/dL tuvo un RR: 1.59 (IC95%: 0.94-2.67). El tamaño de mioma > 5 cm tuvo un RR: 1.96 (IC95%: 1.25-3.05).
Conclusión: el tratamiento con hierro en etapa prequirúrgica mostró tendencia a protección para transfusiones en etapa trans y posquirúrgica. El principal factor relacionado para transfusión fue el tamaño del mioma > 5 cm.

Abstract

Background: The correction of preoperative anemia is part of the patient blood management program, in order to improve the patient's clinical results by reducing the number of transfusions in surgery. Uterine fibroids can cause anemia, so the application of iron before hysterectomy could reduce transfusion.
Objective: To evaluate the impact of iron treatment in the preoperative stage on the need for transfusion in patients with anemia secondary to myomatosis in the trans and postoperative stage of hysterectomy.
Material and methods: Patients with uterine myomatosis who presented with microcytic anemia in the preoperative stage were included; clinical records were reviewed, the clinical characteristics of the population were obtained; The patients were distributed into two study groups according to whether or not they had received iron treatment; the outcome variable was the transfusion of packed erythrocytes in the first 7 days after surgery
Results: 134 patients were included, with a median fibroid size of 4 cm. 21 (15.6%) patients used iron. Patients who used iron had a relative risk (RR): 0.36 (95%CI: 0.12-1.07). Delta hemoglobin < 1 g/dL, RR: 1.59 (95%CI: 0.94-2.67). Uterine fibroid size > 5cm had a RR of 1.96 (95%CI: 1.25-3.05).
Conclusion: Treatment with iron in the pre-surgical stage showed a tendency to protect transfusions in the trans and post-surgical stage. The main factor related to transfusion was fibroid size > 5 cm.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Banco de Sangre. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Gineco-Obstetricia No. 04, Servicio de Transfusiones. Ciudad de México, México
*Estudiante de la Maestría en Ciencias de la Salud de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional

ORCID: 0000-0002-9013-4701[a], 0000-0003-2706-4277[b], 0000-0001-6065-7176[c]

Palabras clave	Keywords
Mioma	Myoma
Hierro	Iron
Transfusión Sanguínea	Blood Transfusion

Fecha de recibido: 28/12/2022 **Fecha de aceptado**: 14/03/2023

Comunicación con:
Esmeralda Campos Aguirre
esmeralda.campos@imss.gob.mx
55 5627 6900, extensión 21723

Cómo citar este artículo: Esmeralda Campos-Aguirre E, Bravo-Acevedo A, Benitez-Arvizu G. Hierro en etapa preoperatoria y la transfusión en pacientes sometidas a histerectomía. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S453-9. doi: 10.5281/zenodo.8319809

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La miomatosis uterina consiste en la presencia de tumores uterinos benignos que tienen una incidencia de 40%, la edad de presentación suele ser entre los 35 y 50 años. De acuerdo con el sitio en el que se presenta se clasifica en submucoso, intramural y subseroso, siendo el tipo submucoso el que se relaciona con mayor frecuencia con sangrado, el cual puede tener un comportamiento crónico, relacionado con los tiempos de atención.[1] El 30% de las pacientes con miomatosis uterina presenta síntomas severos, como pueden ser sangrado uterino anormal, dolor y anemia, esta última generalmente relacionada a pérdidas sanguíneas.[2]

La anemia preoperatoria tiene una prevalencia del 30 al 60%, dependiendo del procedimiento (en cirugía ginecológica electiva es del 30%) y se ha relacionado con aumento en la mortalidad (Razón de momios [RM]: 2.90, IC: 2.30-3.68; I^2 = 97%; $p < 0.001$). También se ha relacionado a la anemia con un incremento en la incidencia en lesión renal aguda (RM: 3.75, IC: 2.95-4.76; I^2 = 60%, $p < 0.001$).[3,4]

Los hallazgos del tercer estudio nacional de examen de salud y nutrición (NHANES III) identificó tres causas principales de anemia de manera preoperatoria: anemia asociada a enfermedades crónicas (32%), asociada a pérdida sanguínea o deficiencias nutricionales (34%) y de causa inexplicable (34%). El efecto inflamatorio de la cirugía es rápido debido a la acción de citocitas proinflamatorias, IL-1, IL-6, LPS y TNF-a, que provocan la activación de macrófagos, cambios en la membrana de los eritrocitos y restricción de la salida de hierro de los macrófagos, lo cual incrementa la eritrofagocitosis, disminuye el tiempo de vida de los eritrocitos y restringe la eritropoyesis en hierro. Estos efectos permanecen de 4 a 6 semanas posteriores a la cirugía.[5,6]

En estudios realizados en pacientes de cirugía electiva se encontró que la anemia preoperatoria fue un significativo predictor de probabilidad de recibir transfusión sanguínea durante el periodo perioperatorio. La transfusión sanguínea por sí misma está asociada con la morbi-mortalidad posoperatoria. Con los resultados de los estudios evaluados, se realizaron las siguientes recomendaciones: 1) Determinar la hemoglobina 28 días antes de la fecha de programación de cirugía electiva. 2) Los parámetros de hemoglobina deben ser mayores a 12 g/dL para las mujeres y mayores a 13 g/dL para los hombres, de acuerdo con los criterios de la OMS. 3) Realizar estudios de laboratorio para evaluación completa de la anemia. 4) Dar tratamiento adecuado para las deficiencias nutricionales detectadas.[7]

El tratamiento adecuado para la corrección de la anemia preoperatoria es parte de uno de los tres pilares del programa *Patient Blood Management* (PBM), los otros dos pilares son: minimización del sangrado y optimización de la tolerancia fisiológica del paciente a la anemia.[8] El PBM consiste en la elaboración de un plan personalizado multimodal y multidisciplinar que tiene por objetivo minimizar la transfusión y mejorar la evolución del paciente.[9,10] Se han recomendado múltiples medidas que van a aplicarse de acuerdo con las características de cada paciente, y de manera secundaria se ha observado una disminución de transfusiones sanguíneas, con la consiguiente disminución de reacciones adversas relacionadas a estas, así como una disminución en los costos de hospitalización por disminución en la estancia hospitalaria y de las comorbilidades asociadas.[11,12,13]

En las pacientes que cursan con miomatosis uterina, la transfusión en cirugía se ha utilizado en algunos casos sin que se relacione con el tipo de abordaje sino con el tamaño y número de miomas. Las pacientes que cursan, además, con anemia tienen un aumento en las probabilidades de requerir una transfusión en cirugía.[14] Las recomendaciones incluyen la identificación adecuada de la anemia y el tratamiento adecuado, reprogramando la fecha de cirugía, de ser oportuno. Dado que la anemia en las pacientes con miomatosis uterina es relacionada a pérdidas sanguíneas de manera crónica, es común que se trate de una anemia por deficiencia de hierro, por lo que el tratamiento debe enfocarse en la reposición de las reservas de hierro y consiguiente correción de las cifras de hemoglobina.[15,16,17]

El objetivo de este artículo es evaluar el impacto del tratamiento con hierro en la etapa preoperatoria sobre la necesidad de transfusión en pacientes con anemia secundaria a miomatosis en la etapa trans y posoperatoria de histerectomía.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrolectivo en el Hospital de Ginecoobstetricia No. 4, del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en un periodo de julio 2021 a junio 2022.

Se tomó la información de los expedientes clínicos. Se incluyeron las pacientes que fueron sometidas a histerectomía por diagnóstico de miomatosis uterina y que cursaron con anemia (hemoglobina menor a 12 g/dL y mayor a 7 g/dL) de tipo microcítica hipocrómica en la etapa preoperatoria. Se excluyeron las pacientes que cursaban con desnutrición (IMC < 18 Kg/m^2) y se descartaron aquellas que no tenían los datos completos en el expediente o que tuvieron algún accidente quirúrgico.

Se dividieron en dos grupos con base en la variable de interés (tratamiento con hierro), la determinación del tratamiento fue realizada desde el primer nivel de atención y consistió en sulfato ferroso 200 mg al día por vía oral.

Se consideró la variable *tratamiento con hierro* como variable independiente y como variable dependiente la *transfusión transoperatoria y/o postoperatoria mediata* (siete días posteriores a la transfusión). Como variables confusoras se consideró el *tipo de cirugía, sangrado quirúrgico, complicaciones y tamaño de mioma*. En la figura 1 se muestra el diseño arquitectónico del estudio.

Se realizó estadística descriptiva de las características basales entre el grupo que recibió tratamiento con hierro y el que no, reportándose como medida de tendencia central la mediana y de dispersión el rango intercuartíl. Las variables cualitativas (diagnóstico prequirúrgico, tipo de cirugia, grado de anemia) se describieron según sus medidas de frecuencia con número y porcentaje.

Para el análisis bivariado se utilizó Chi cuadrada y se calculó, como medida de relevancia clínica, riesgo relativo (RR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Para el análisis multivariado se utilizó regresión logística múltiple.

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 24.0 para el análisis. (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU).

Resultados

Se revisaron los expedientes de 514 pacientes que fueron operadas de histerectomía por miomatosis uterina de julio 2021 a junio 2022, de las cuales solo 136 cursaron con anemia y 2 fueron descartadas por complicaciones inherentes a la cirugía que las llevó a transfusión masiva. Se analizaron 134 expedientes de pacientes con miomatosis uterina sometidas a histerectomía y que cursaron con anemia en la etapa preoperatoria. La mediana de edad fue de 45 años (RIC: 42.7-48.4), y 21 pacientes (15.6%) recibieron tratamiento con hierro. Las características generales de la población entre los grupos de acuerdo al tratamiento con hierro se muestran en el cuadro I. Solo se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la mediana de edad, sin embargo, la diferencia no es clínicamente relevante.

Se realizó una comparación entre las maniobras periféricas (delta de hemoglobina, la hemoglobina prequirúrgica, el riesgo quirúrgico, sangrado, tipo de cirugía y tamaño del mioma) con la maniobra principal (tratamiento con hierro) encontrando únicamente diferencia en el sangrado y en el delta de hemoglobina, el cual se esperaba desde el principio que fuera mayor en el grupo que recibió el tratamiento con hierro.

En el cuadro II se muestran los riesgos relativos (RR) para transfusión, se encontraron como factores de riesgo a la hemoglobina prequirúrgica < 9 g/dL y el tamaño del mioma > 5 cm. El delta de hemoglobina < 1 g/dL muestra

Figura 1 Diseño arquitectónico de la cohorte histórica de pacientes con miomatosis uterina y anemia prequirúrgica

Cuadro I Características basales de pacientes con miomatosis uterina y anemia prequirúrgica vs tratamiento con hierro

	Con hierro *n* = 21	Sin hierro *n* = 113	*p*
Edad, mediana (RIC); años	46.98 (44.41, 50.12)	44.97 (41.85, 47.84)	0.034*
Indice de masa corporal, mediana (RIC); Kg/m^2	29.45 (27.47, 36)	30.75 (28.32, 35.55	0.87*
Hemoglobina inicial media (DE), g/dL	8.7 (7.8, 9.75)	9.1 (8.1, 10.3)	0.26*
Delta de hemoglobina, mediana (RIC), g/dL	1.4 (0.4, 2.3)	0 (0, 0.65)	0.01*
Hemoglobina prequirúrgica, media (DE), g/dL	10.36 (0.92)	10.10 (1.25)	0.36&
Grado de anemia, *n* (%)			
Leve	1 (4.8)	17 (15)	0.34++
Moderada	13 (61.9)	71 (62.8)	
Severa	7 (33.3)	25 (22.1)	
Diagnóstico prequirúrgico, *n* (%)			
Miomatosis uterina	8 (38.1)	44 (38.9)	0.94+
Hemorragia uterina anormal	13 (61.9)	69 (61.1)	
Comorbilidades, *n* (%)			
Sí	9 (42.9)	44 (38.9)	0.74+
Tamaño de mioma, mediana (RIC); cm	4.8 (3.5, 5.15)	4 (2.65, 6.5)	0.41*

**U* de Mann-Whitney
& *t* de Student
+Chi cuadrada de Person
++Chi cuadrada de Fisher
RIC: Rango intercuartilar; DE: Desviación estándar

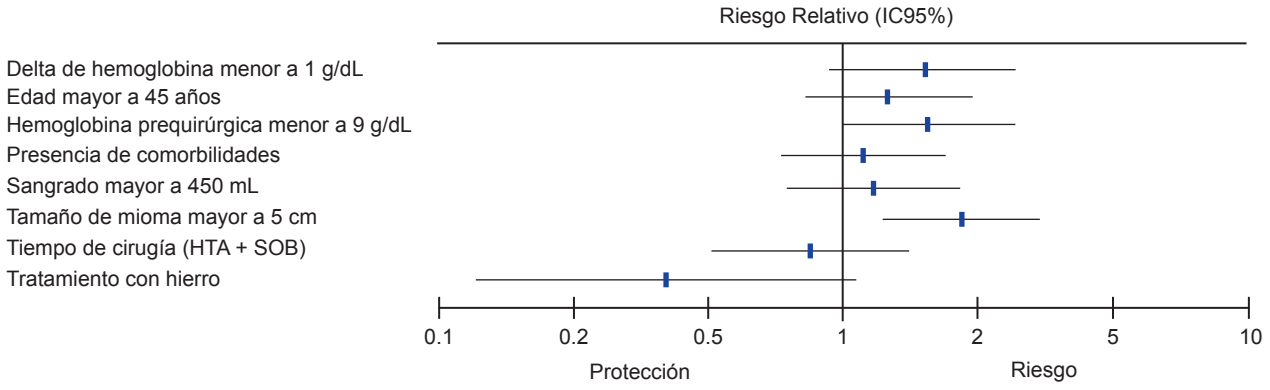
tendencia al riesgo, mientras que recibir tratamiento con hierro muestra tendencia como factor protector. Estos resultados se observan en la figura 2.

Considerando que en otros estudios se ha descrito que el tamaño del mioma y el sangrado en cirugía son factores relacionados con la transfusión sanguínea en el periodo trans y posquirúrgico, se contruyó un modelo de regresión logística considerando la transfusión como desenlace. En el cuadro III se presenta un modelo propuesto para predecir la transfusión en pacientes sometidas a histerectomía, para el análisis del modelo se utilizó SPSS y se encontró que predice únicamente el 70.1% del desenlace (transfusión); esto puede relacionarse con el tamaño de muestra, ya que solo tenemos a 47 personas que presentaron el desenlace, en la figura 3 se observa la tendencia hacia la protección del uso de tratamiento con hierro y el tamaño de mioma mayor a 5 cm como factor de riesgo.

Cuadro II Riesgo relativo para transfusión

	Transfusión		RR	IC95%		*p* (Chi cuadrada de Pearson)
	Sí *n* = 47	No *n* = 87		Superior	Inferior	
Edad > 45 años	28 (59.6)	43 (49.4)	1.30	0.81	2.09	0.26
IMC > 30 Kg/m^2	23 (48.9)	44 (50.6)	0.95	0.60	1.51	0.85
Comorbilidad (sí)	20 (42.6)	33 (37.9)	1.13	0.71	1.79	0.60
Hemoglobina preqx menor a 9 g/dL	11 (23.4)	10 (11.5)	1.64	1.00	2.68	0.07
Delta de hemoglobina (menor a 1 g/dL)	33 (70.2)	47 (54)	1.59	0.94	2.67	0.06
Tipo de cirugía (HTA + SOB)	11 (23.4)	25 (28.7)	0.83	0.47	1.45	0.50
Sangrado (mayor a 450 mL)	14 (29.8)	21 (24.1)	1.2	0.73	1.96	0.47
Tamaño de mioma (mayor a 5 cm)	23 (48.9)	21 (24.1)	1.96	1.25	3.05	0.004
Tipo de mioma (submucoso)	14 (29.8)	21 (24.1)	1.13	0.69	1.86	0.47
Tratamiento con hierro	3 (6.4)	18 (20.7)	0.36	0.12	1.07	0.03

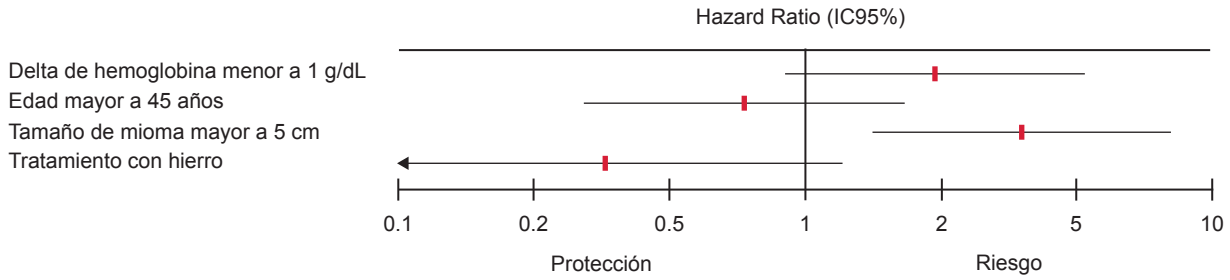
Figura 2 Diagrama de árbol de riesgo relativo para transfusión



Cuadro III modelo de regresión logística múltiple para predecir transfusión en cirugía o poscirugía total de transfundidas: 47

Variable	β	IC95%		Coeficiente de R^2	Significancia estadística *p*
		Inferior	Superior		
Tratamiento con hierro	0.32	0.85	1.24	0.114	0.03
Delta de hb (<1g/dL)	2.09	0.91	4.83		
Tamaño de mioma (> 5cm)	3.44	1.50	7.87		
Sangrado (> 450 mL)	0.71	0.29	1.76		
Constante	0.27	-	-		

Figura 3 Gráfico de árbol: Modelo de regresión logística múltiple para predecir transfusión



Discusión

De los 134 expedientes estudiados, únicamente en el 15.6% de los casos de las pacientes que presentaron anemia se les dió tratamiento con hierro; mientras que Mansour *et al.*, quienes realizaron una revisión de las guías de manejo de la anemia en mujeres con sangrado uterino abundante, encontraron que en cinco guías internacionales, de las 22 existentes, se recomendaba como primera línea el uso de tratamiento con hierro por vía oral, dejando el uso intravenoso (IV) para los intervalos muy cortos de detección en relación a la programación de cirugía y dejando la transfusión únicamente cuando se trataba de anemia severa con inestabilidad hemodinámica.[18]

En nuestro estudio el 6.4% de las pacientes que recibieron tratamiento con hierro en la etapa preoperatoria recibieron transfusión en la etapa pre y/o posoperatoria, en comparación con un 20.7% en las pacientes que no recibieron el tratamiento. La disminución de la necesidad de transfusión se ha visto en estudios como en el de Beverina *et al.* en el que resaltaban el impacto beneficioso de la infusión de hierro a través de la reducción del número de transfusiones en la sala quirúrgica, pareciendo consecuencia directa de la recuperación rápida de la eritropoyesis normal.[19] Resultados similares encontraron tambien Ramos *et al.* en su estudio realizado en pacientes del departamento de emergencias con aplicación de hierro IV en pacientes con fibrosis uterina que cursaban con anemia por deficiencia del hierro.[20]

La media de hemoglobina en la etapa prequirúrgica que presentaron las pacientes fue de 8.7 g/dL para el grupo que recibió hierro y 9.1 g/dL para el grupo que no lo recibió; mientras que en países como Canadá la guía para el manejo de leiomiomas uterinos recomienda el manejo correcto de la anemia antes de la cirugía con supresión del sangrado menstrual y terapia con hierro, tratando de programar la misma cuando la paciente tenga una hemoglobina mínima de 12 g/dL, ya que la presencia de anemia en la etapa preoperatoria se ha relacionado con efectos adversos dentro de los 30 días posteriores a la cirugía.[21,22]

En cuanto al tamaño del mioma mayor a 5 cm se encontró como factor de riesgo para transfusión (RR: 1.96; IC95%: 1.25-3.05), lo cual coincide con lo reportado por Akbari *et al.*, quienes en su estudio reportaron que un mayor tamaño del mioma (expresado en peso, en gramos) se relacionaba con necesidad de transfusión durante la cirugia.[23]

Al igual que en otros países, en el nuestro la detección de la anemia preoperatoria es muy cercana a la fecha programada, dejando poco tiempo para brindar el tratamiento adecuado y aún menos para realizar estudios complementarios para el diagnóstico, lo cual se ve reflejado en la poca cantidad de pacientes que recibieron tratamiento con hierro en nuestro estudio. A pesar de que existen guías nacionales que entraron en vigor en el 2019 y que recomiendan el uso de hierro y eritropoyetina en cierto tipo de pacientes,[24] se siguen realizando las prácticas habituales. Se ha dejado de lado el manejo multidisciplinario del paciente a pesar de que a nivel internacional se han publicado las mejoras en los desenlaces de los pacientes. La aplicación de los programas de PBM han disminuido la mortalidad, las infecciones, la duración de la estancia hospitalaria así como el uso inadecuado de hemocomponentes.[25]

Conclusiones

El tratamiento con hierro se mostró como factor con tendencia a protección únicamente en cuanto a las transfusiones durante y posteriores a la cirugía, esto relacionado al tamaño de muestra analizado; sin embargo, considerando que se identificó que el tamaño de mioma mayor a 5 cm es un factor de riesgo, podría considerarse implementar el tratamiento con hierro principalmente a este grupo de pacientes, tal como lo indica la evidencia internacional. Esto implica una mejoría en la calidad de la atención del paciente al disminuir su estancia intrahospitalaria, aunado a un beneficio secundario a la reducción de costos expedida para los pacientes, además de disminuir los riesgos transfusionales inherentes a la misma. Por lo tanto, es imperativo el estricto apego y supervisión a las guías nacionales.

Limitaciones

En los expedientes clínicos se contaba con información limitada en cuanto a la decisión de inicio de tratamiento de hierro, el cual fue dado por los médicos en el primer nivel de atención, las hojas de referencia no contaban con información adicional de los estudios de laboratorio que se le tomaron a las pacientes, lo cual limita poder realizar otro tipo de análisis.

Agradecimientos

Agradezco a los profesores del CAIC por su asesoramiento para la realización de este artículo: Dr. Rodolfo Rivas y Dra. Ivonne Roy.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Gofur N, Myoma U. Uterine Myoma, Risk Factor and Pathophysiology: A Review Article. Clin Onco. 2021;4(3):1-4.
2. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2020;149(1):3-9. doi: 10.1002/ijgo.13102
3. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. Br J Surg. 2015;102(11): 1314-1324. doi: 10.1002/bjs.9861
4. Smilowitz NR, Oberweis BS, Nukala S, et al. Association Between Anemia, Bleeding, and Transfusion with Long-term Mortality Following Noncardiac Surgery. Am J Med. 2016; 129(3):315-23.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.012
5. Rössler J, Schoenrath F, Seifert B, et al. Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study. Br J Anaesth. 2020;124(1):25-34. doi: 10.1016/j.bja.2019.09.016
6. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. The Lancet. 2021;397(10270):233-248. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32594-0
7. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. Br J Anaesth. 2011;106(1):13-22. doi: 10.1093/bja/aeq361

8. Sullivan HC, Roback JD. The pillars of patient blood management: key to successful implementation (Article, p. 2840). Transfusion (Paris). 2019;59(9):2763-2767. doi: 10.1111/trf.15464
9. Ripollés-Melchor J, Jericó-Alba C, Quintana-Díaz M, García-Erce JA. From blood saving programs to patient blood management and beyond. Med Clin (Barc). 2018;151(9):368-373. doi: 10.1016/j.medcli.2018.02.027
10. Swift A, Lucero H, Hamilton C, Carroll C. Strategies to avoid intraoperative blood transfusion. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2019;20(3):142-146. doi: 10.1016/j.mpaic.2019.01.023
11. Isbister JP. The three-pillar matrix of patient blood management--an overview. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013;27(1):69-84. doi: 10.1016/j.bpa.2013.02.002
12. Rössler J, Schoenrath F, Seifert B, et al. Improving preoperative haemoglobin using a quality improvement approach to treat iron deficiency anaemia. Br J Anaesth. 2020;124(1):25-34. doi: 10.1136/bmjoq-2019-000776
13. Revel-Vilk S, Naamad M. Patient blood management programs: How to spread the word? Isr J Health Policy Res. 2018;7(1). doi: 10.1186/s13584-018-0204-5
14. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;2017(11). doi: 10.1002/14651858.CD000547.pub2
15. Meybohm P, Froessler B, Goodnough LT, et al. “Simplified International Recommendations for the Implementation of Patient Blood Management” (SIR4PBM). Perioperative Medicine. 2017;6(1). doi: 10.1186/s13741-017-0061-8
16. Morales HSG, López RR, López GGP, et al. Surgical approach to uterine myomatosis in patients with infertility: open, laparoscopic, and robotic surgery; results according to the quantity of fibroids. J Bras Reprod Assist. 2022;26(1):44-49. doi: 10.5935/1518-0557.20210049
17. Gómez-Ramírez S, Bisbe E, Shander A, Spahn DR, Muñoz M. Management of Perioperative Iron Deficiency Anemia. Acta Haematol. 2019;142(1):21-29. doi: 10.1159/000496965
18. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. Adv Ther. 2021;38(1):201-225. doi: 10.1007/s12325-020-01564-y
19. Beverina I, Razionale G, Ranzini M, Aloni A, Finazzi S, Brando B. Early intravenous iron administration in the Emergency Department reduces red blood cell unit transfusion, hospitalisation, re-transfusion, length of stay and costs. Blood Transfusion. 2020;18(2):106-116. doi: 10.2450/2019.0248-19
20. Ramos JG, Zeller MP. Evidence-Based Minireview: The Role of IV Iron in Management of Patients with Iron-Deficiency Anemia Presenting to the Emergency Department. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019; 2019(1): 323–326.
21. Laberge PY, Murji A, Vilos GA, Allaire C, Leyland N, Singh S (Sony). Guideline No. 389-Medical Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas – An Addendum. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2019;41(10):1521-1524. doi: 10.1016/j.jogc.2019.01.010
22. Richards T, Musallam KM, Nassif J, et al. Impact of preoperative anaemia and blood transfusion on postoperative outcomes in gynaecological surgery. PLoS One. 2015;10(7). doi: 10.1371/journal.pone.0130861
23. Akbari E, Sarbazi F, Karimi A, Nouri B, Ardebili SN. Comparison of Laparoscopic Myomectomy Outcomes Based on Myoma Weight: A Cross-sectional Study. International Journal of Women’s Health and Reproduction Sciences. 2022;10(1):16-18. doi: 10.15296/ijwhr.2022.04
24. Manejo hemático del paciente. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC; 2020. Disponible en: http://www.cenetecdifusion.com/CMGPC/GPC-SS-830-20/ER.pdf
25. Organización Mundial de la salud. La necesidad urgente de poner en práctica la gestión de la sangre. WHO; 2022. ISBN 978-92-4-005310-6 (versión electrónica).

Al índice

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Efecto de la ganancia ponderal en el desarrollo de diabetes gestacional

Effect of weight gain on the development of gestational diabetes

María Guadalupe Suárez-Cruz[1a], Rodolfo Rivas-Ruíz[2b], Dulce Kristel Sarmiento-Galván[1c], Paloma Gabriela Martínez-Valle[1d], Eva Xóchitl Mondragón-Sandoval[1e], Marco Antonio López-Farias[3f], Juan Carlos Rivera-Mendoza[1g], Eduardo Abasolo-Ramírez[4h], Fairt Vladimir Carmona-Sierra[5i]

Resumen

Introducción: la diabetes mellitus gestacional (DMG) se refiere a la diabetes diagnosticada en el segundo trimestre del embarazo.
Objetivo: evaluar si la ganancia ponderal mayor a la esperada (GPME) en el embarazo es factor de riesgo para el desarrollo de DMG.
Material y métodos: analítico, observacional, longitudinal, retrolectivo; incluyó a pacientes embarazadas de 15 a 40 años, con más de dos consultas de control prenatal, somatometría e historia clínica completa; determinándoles la GPME. Se calculó razón de momios (RM) e intervalos de confianza del 95% (IC95%). Las variables con significancia se ingresaron a un modelo de regresión logística múltiple (RLM), en donde la variable de desenlace fue DMG.
Resultados: se incluyeron 1000 embarazadas con mediana de edad de 28 años. En la RLM el índice de masa corporal (IMC) pregestacional con sobrepeso tuvo una RM de 1.3 (IC95%: 0.86-1.98), IMC con obesidad una RM de 2.57 (IC95%: 1.6-4.14), la GPME durante el embarazo tuvo una RM de 1.14 (IC95%: 0.71-1.81) y la edad > 30 años una RM de 2.24 (IC95%: 1.55-3.25).
Conclusiones: la GPME durante el embarazo no es un factor de riesgo independiente para
el desarrollo de DMG. Los principales son edad >30 años y obesidad pregestacional.

Abstract

Background: Gestational diabetes mellitus (GDM) diabetes diagnosed in the second or third trimester of pregnancy.
Objective: Evaluate if the greater than expected weight gain (HEWG) in pregnancy is a risk factor for the development of GDM.
Material and methods: Analytical, observational, longitudinal, retrolective study, which included pregnant women between 15 and 40 years of age, with > 2 prenatal check-ups, somatometry and complete medical history was made; the HEWG was determined. Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. Variables with significance were entered into a multiple logistic regression model (MLR), where the dependent variable was GDM.
Results: 1000 pregnant women with a median age of 28 years were included. In the MLR The pregestational body mass index (BMI) with overweight had an OR of 1.3 (95% CI: 0.86-1.98), BMI with obesity an OR of 2.57 (95% CI: 1.6-4.14), the HEWG during pregnancy had an OR of 1.14 (95% CI: 0.71-1.81), age > 30 years shows an OR of 2.24 (95% CI: 1.55-3.25).
Conclusions: HEWG during pregnancy is not an independent risk factor for the development of GDM. The main ones are age > 30 years and pre-gestational obesity.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 04, Departamento de Educación e Investigación. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Residencia Médica en Cirugía General, Educación e Investigación. Ciudad de México, México
[4]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 04, Dirección Médica. Ciudad de México, México
[5]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 04, Coordinación de Consulta Externa. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-1449-5425[a], 0000-0002-5967-7222[b], 0000-0002-1736-3372[c], 0000-0001-6374-1349[d], 0000-0002-6324-1237[e], 0000-0002-7829-5115[f], 0000-0002-3093-3966[g], 0000-0001-9831-2376[h], 0000-0002-0203-1586[i]

Palabras clave	Keywords
Diabetes Gestacional	Diabetes, Gestational
Complicaciones del Embarazo	Pregnancy Complications
Ganancia de Peso Gestacional	Gestational Weight Gain
Edad	Age
Índice de Masa Corporal	Body Mass Index

Fecha de recibido: 09/01/2023 **Fecha de aceptado**: 14/03/2023

Comunicación con:
María Guadalupe Suárez Cruz
maría.suarezcr@imss.gob.mx
55 1491 7249

Cómo citar este artículo: Suárez-Cruz MG, Rivas-Ruíz R, Sarmiento-Galván DK *et al.* Efecto de la ganancia ponderal en el desarrollo de diabetes gestacional. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S460-7. doi: 10.5281/zenodo.8319773

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

El sobrepeso y la obesidad en las mujeres en edad fértil varia del 26 al 38%, mientras que la prevalencia de diabetes mellitus gestacional (DMG) es del 7% en México, aunque se reportan cifras de DMG del 4-11%. Por lo tanto, consideramos que el antecedente de sobrepeso pudiera impactar en el desarrollo de DMG.[1,2]

La DMG se refiere a la diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se presenta con un rango variable del 1.3 al 19.9%.[3] Los factores de riesgo para el desarrollo de DMG incluyen: obesidad, sobrepeso, edad, grupo étnico, síndrome de ovario poliquístico, deficiencia nutricional asociada a vitamina D, historia personal de DMG previa, intolerancia a la glucosa y antecedentes heredofamiliares. Esta enfermedad constituye un problema de salud pública por las complicaciones materno-fetales.[4,5]

La ganancia de peso materna, de forma general, se debe al incremento de la grasa corporal, a la retención de agua en el embarazo con crecimiento materno y al desarrollo de la unidad fetoplacentaria. Esto estará en función del trimestre del embarazo, pues durante la primera mitad del embarazo se genera por el depósito de grasa de forma desproporcionada y en el segundo trimestre existe una resistencia de insulina que se ve favorecida por la acumulación de grasa en el embarazo. La placenta y los adipocitos generan un estado de resistencia a la insulina que aumenta en el segundo trimestre del embarazo, con la finalidad de dirigir nutrientes hacia el feto que se encuentra en desarrollo. Los adipocitos y el FNT alfa, que son producidos por la placenta, contribuyen a la resistencia a la insulina en la paciente con embarazo, esto impide la fosforilación de la tirosina en la subunidad beta dentro del receptor de insulina y la enzima placentaria incrementa la degradación de la insulina a este nivel.[6,7,8] Por estos motivos hemos considerado esta variable una candidata ideal para la evaluación de riesgo. La DMG genera complicaciones en el 3 al 5% de los embarazos, en conjunto con otras enfermedades, así como muertes maternas, relacionándose con alteraciones estructurales, parto pretérmino, aumento en la incidencia de cesáreas, aumenta el riesgo de diabetes tipo 2 postembarazo y diabetes gestacional en embarazos subsecuentes.[9,10,11]

Los cambios moleculares en el adipocito durante el embarazo condicionan la resistencia a la insulina, por lo que se afecta el metabolismo de los carbohidratos, aumentando la secreción de insulina. Esta transición es acelerada en pacientes obesas y con DMG,[12] por lo tanto, consideramos que el incremento de peso durante el embarazo pudiera asociarse a DMG.

Evaluar el incremento de peso de mujeres embarazadas es una labor habitual en la consulta, sin embargo, se desconocen las implicaciones que tiene este incremento. Debido a la facilidad de esta medida, conocer la consecuencia del incremento de peso durante el embarazo podría ayudar a mejorar las acciones que se realiza durante la consulta. Por lo tanto, nuestro objetivo fue evaluar el efecto de la ganancia ponderal mayor a la esperada (GPME) durante el embarazo como factor de riesgo independiente para el desarrollo de DMG.

Material y métodos

El estudio fue diseñado como una cohorte retrolectiva, longitudinal, comparativa y observacional, que incluyó a pacientes embarazadas de 15 a 40 años con seguimiento completo del embarazo, adscritas la Unidad de Medicina Familiar No. 04 “Niños Héroes” durante 2017 con registro de mínimo 3 consultas de control prenatal que abarcaran los tres trimestres del embarazo, con cualquier índice de masa corporal, incluyendo antecedentes de personales patológicos pregestacionales y comorbilidades asociadas al embarazo[13] (figura 1).

El criterio para determinar la ganancia ponderal aumentada fue con respecto a las *Recomendaciones del Instituto de Medicina de los Estados Unidos*,[14] las cuales establecen: *IMC bajo* (< 18.5), ganancia de peso 12.5-18.0 kg; *Normal* (18.6-25) ganancia de peso 11.5-16.0 kg; *Alto* (25.1-29.9) ganancia de peso 7.0-11.5 kg; *Muy alto* (≥ a 30) ganancia de peso 5.0-9.0 kg.

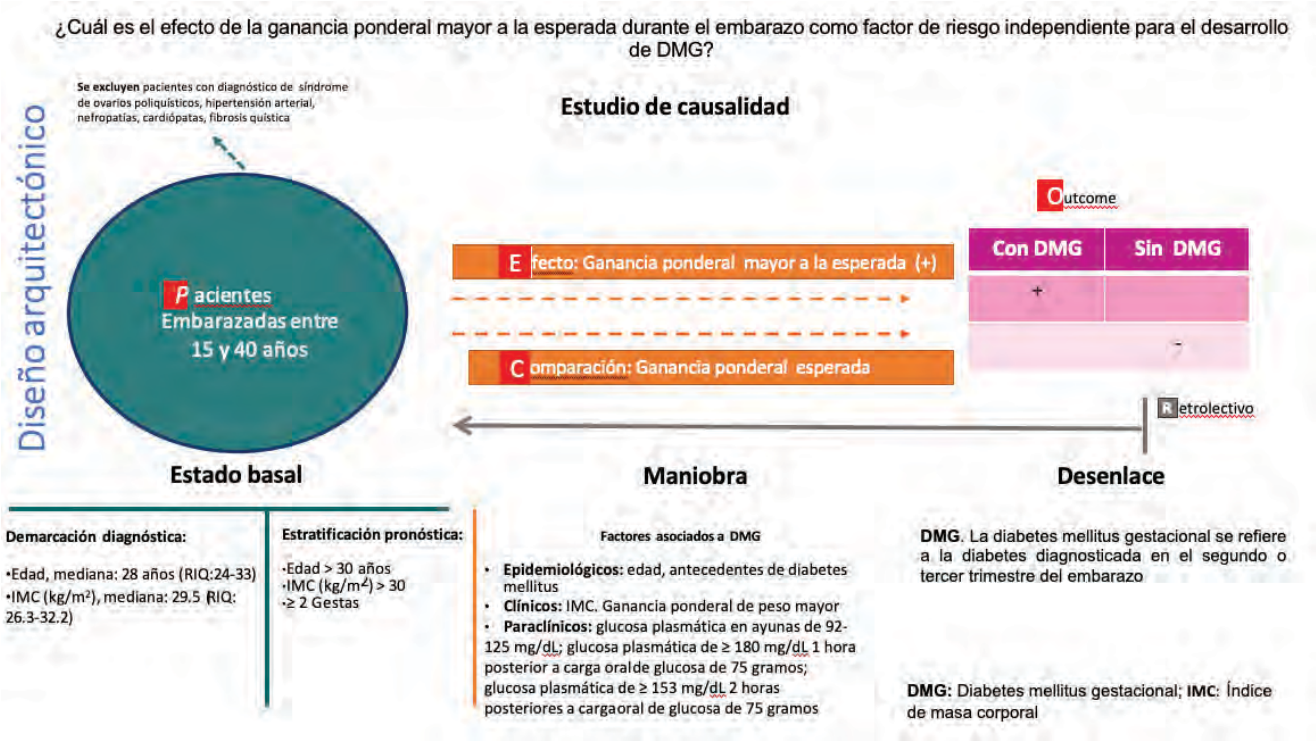
Para el diagnóstico de DMG se consideraron los siguientes criterios de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS):[15] glucosa plasmática en ayunas de 92-125 mg/dL, glucosa plasmática de ≥ 180 mg/dL 1 hora posterior a la carga oral de glucosa de 75 gramos y glucosa plasmática de ≥ 153 mg/dL 2 horas posteriores a la carga oral de glucosa de 75 gramos.[16,17]

Los criterios de exclusión fueron: historias clínicas incompletas, historia clínica del expediente electrónico no registrado por el Área de Información Médica y Archivo Clínico (ARIMAC) y expedientes de mujeres con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos, hipertensión arterial, nefropatías, cardiópatas, fibrosis quística e hipotiroidismo.

Cálculo del tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula de diferencia de proporciones.[18] Asumiendo que, en general, la incidencia de DMG es de un 7 al 9%[1,2] y que

Figura 1 Diseño arquitectónico del estudio (estado basal maniobra y desenlace)



hipotéticamente se esperaba que las pacientes embarazadas, con una ganancia ponderal mayor a la esperada, tendrán un 7% de incremento de riesgo; asumiendo un alfa de 1.96 (nivel de confianza bilateral del 95%) y un poder de 80%. Para hacer el cálculo se utilizó el *software* OpenEpi, con lo que se obtuvo un tamaño de muestra mínimo de 750 pacientes (375 con GPME y 375 con embarazo normal).

Este tamaño de muestra fue suficiente para realizar modelos ajustados por los principales factores confusores en un modelo de regresión logística múltiple.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron: edad, peso, talla, IMC, ganancia de peso y glucosa, se resumieron como mediana y rangos intercuartilares (RIQ) debido a que no presentaron distribución normal. Para el análisis de la comparación de la variable dependiente DMG y las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrada de Pearson o prueba exacta de Fisher en caso de que en las celdas el recuento esperado fuera menor de 5. Para buscar la diferencia entre las variables cuantitativas y DMG se utilizó prueba *U* de Mann-Whitney. Se analizaron los posibles factores de riesgo mediante el análisis de riesgo relativo (RR) y se calculó el intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Una vez seleccionadas las variables con significancia estadística y/o relevancia clínica se ingresaron a un modelo multivariado, de regresión logística múltiple (RLM), en donde la variable desenlace fue DMG. Se consideró como estadísticamente significativo a un valor de p (bilateral) < 0.05. Los análisis se realizaron usando el programa SPSS versión 28 de IBM.

Ética

El presente estudio se realizó bajo los lineamientos éticos de la Declaración de Helsinki, la Ley General de Salud y las disposiciones para la investigación en salud en el IMSS. Considerando lo especificado en el reglamento de la Ley General de Salud, título segundo de los Aspectos éticos de la Investigación en Seres Humanos, capítulo I, artículo 17. El presente trabajo se considera como investigación sin riesgo, el conocimiento resultante podría mejorar las características a evaluar en las mujeres embarazadas en el primer trimestre, para considerarlas de alto riesgo de DMG, lo que genera un bien, y al ser un estudio de fuentes secundarias no modifica la historia natural ni el curso clínico del paciente y su enfermedad.[19]

Se presentó ante el Comité Local de Investigación en Salud (CLIS) 3609 del Hospital General de Zona No. 01 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro", mediante el sistema de registro electrónico de la Coordinación de Investigación en Salud (SIRELCIS) para su evaluación. Se solicitó

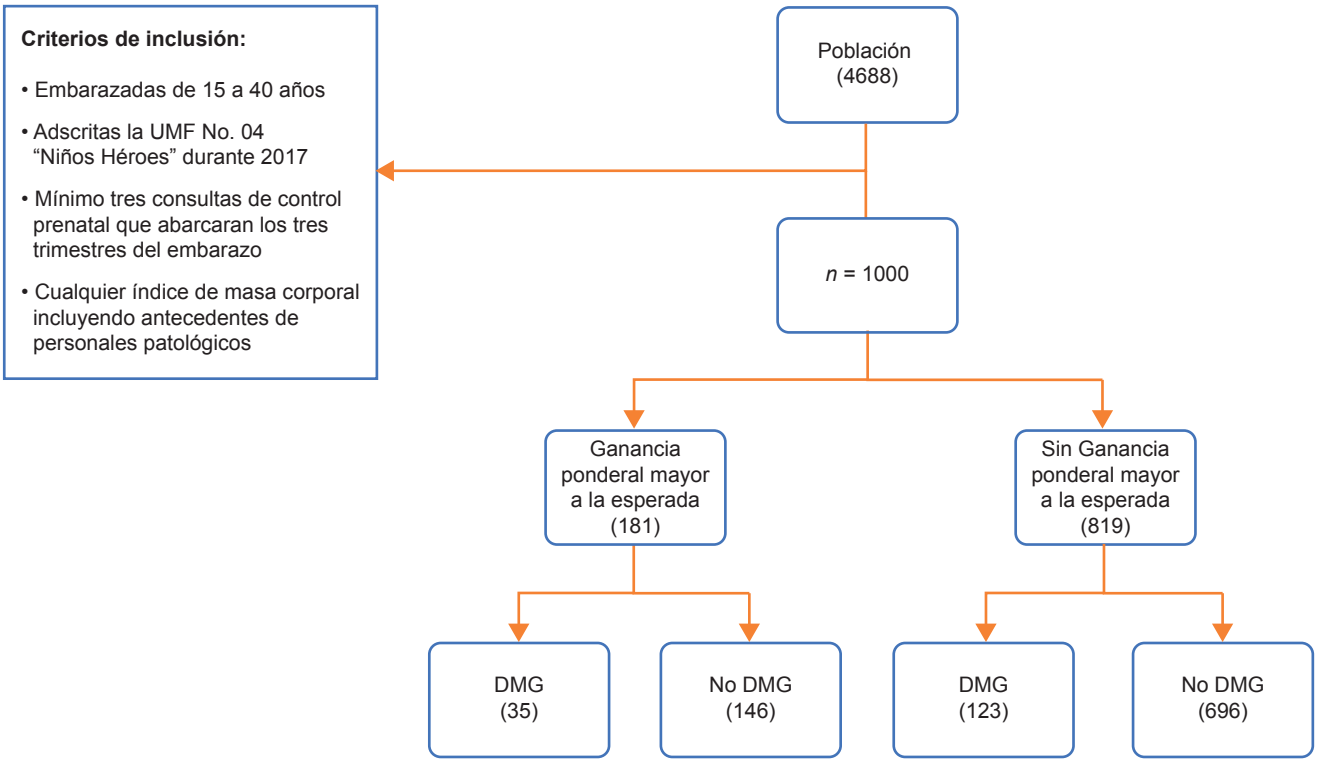
la exención del consentimiento informado en las mujeres embarazadas debido a la naturaleza retrospectiva y diseño del estudio. Se obtuvo el dictamen de aprobación con número de registro: R-2018-3701-007.[20,21]

Resultados

Características demográficas de la población

Se incluyeron 1000 mujeres embarazadas en control prenatal adscritas a la UMF No. 04. Al ingreso del estudio las pacientes contaban con una mediana de 28 años de edad, (RIQ: 24-33) talla de 1.57 metros (RIQ: 1.53-1.61) y peso previo al embarazo de 63 kilogramos, con una distribución de: 38.1% en *normopeso*, 41.1% en *sobrepeso* y 20.5% en algún grado de *obesidad*, con una media de IMC previo al embarazo de 25.5 kg/m^2 (RIQ: 23-28). El 72.6% de la población estudiada contaba con uno y dos embarazos previos, mientras que el 2.3% con tres o cuatro embarazos. Las participantes tenían una mediana de intervalo intergenésico de 9 meses y una mediana de 7 consultas prenatales. El porcentaje de diagnóstico previo de DMG fue de 1.1%. Se obtuvieron también los antecedentes de enfermedad hipertensiva del embarazo previa (0.1%) en el total de pacientes analizadas, así como detección de VIH, siendo reactivo un 0.2% (figura 2)

Figura 2 Diagrama de flujo Strobe para elección de pacientes



Descripción de estado basal con respecto a la ganancia ponderal en el embarazo

En el análisis de las características basales de la población se encuentra en el grupo de ganancia ponderal elevada, con una *n* de 181; en el grupo de ganancia ponderal normal se encuentra una *n* de 819, obteniendo una mediana 28 años en ambos grupos y una *p* de 0.807. En la variable de antecedente de DMG en el grupo de las pacientes con ganancia ponderal elevada se identificaron 178 (98.3%) pacientes sin DMG previa y 3 (1.7%) pacientes con antecedente de DMG previa.

En la variable de IMC (Kg/m^2) se observa en el grupo de las pacientes con ganancia ponderal elevada una mediana de 29.5 (RIQ: 26.3-32.2) con una $p < 0.001$. La variable de IMC (Kg/m^2) categorizada se observa en el grupo de las pacientes con ganancia ponderal elevada, en el grupo de normopeso se presentó una frecuencia de 21 (11.6%), en el de sobrepeso una frecuencia de 67 (37%) y en obesidad una frecuencia de 43 (51.4%) $p < 0.001$.

En la variable de glucosa se encontró en el grupo de las pacientes con ganancia ponderal elevada una mediana de 86mg/dL (RIQ: 79-92 mg/dL) con una *p* de 0.02. La variable de infección de vías urinarias muestra que el grupo con ganancia ponderal elevada 85 (47%) pacientes no presen-

taron ninguna infección de vías urinarias (IVU), mientras que 96 (53%) sí presentaron IVU (p = 0.055).

La variable de *enfermedad hipertensiva del embarazo* muestra en el grupo de las pacientes con ganancia ponderal elevada el siguiente resultado, correspondiendo al grupo sin enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHIE) una frecuencia de 157 (86.7%) y en el grupo de pacientes con dicho antecedente se observa una frecuencia de 24 (13.3%), p = 0.03 (cuadro I).

Descripción del estado basal con respecto al diagnóstico de diabetes mellitus gestacional

Del total de pacientes estudiadas en el grupo con diagnóstico de DMG se encontró una n de 157 (15.7%), mientras que en el grupo sin diagnóstico de DMG se encontró una n de 842 (84.2%). En la variable de *infección de vías urinarias* se observó en el grupo de pacientes con DMG una n de 86 (18%) (RR: 1.39), p = 0.055. En la variable de DMG en un embarazo previo se identificaron 10 pacientes que volvieron a ser diagnosticadas con DMG en el embarazo actual (RR: 57.27), p < 0.001. El IMC clasificado como *alto* durante el embarazo en pacientes con diagnóstico de DMG representó una n de 54 (15%) (RR de 1.34), mientras que las clasificadas con algún grado de obesidad representaron una n de 49 (27.2%) (RR: 2.86), p < 0.001. La GPME de las pacientes con diagnóstico de DMG muestra una n de 35 (20.8%) (RR: 1.531), p = 0.045 (cuadro II).

Modelo de regresión logística para predecir DMG ajustado por ganancia ponderal mayor a la esperada

Se realizó un modelo de regresión logística con ajuste para determinar el efecto del IMC pregestacional como factor de riesgo, la ganancia ponderal en el embarazo, número de gestas y la edad mayor a 30 años para el desarrollo de DMG. Se obtuvo para el IMC pregestacional categorizado como alto una RM de 1.304 (IC95%: 0.859-1.980), p = 0.212; para el IMC categorizado como obesidad una

Cuadro I Comparación de las características demográficas en pacientes con ganancia ponderal elevada

Variable	Ganancia ponderal mayor a la esperada n = 181 n (%)	Ganancia ponderal normal n = 819 n (%)	p < 0.05
Edad en años, Mediana (RIQ)	28 (24-33)	28 (24-33)	0.807 [a]
Número de gestas			
1-2	138 (76.2)	591 (72.2)	0.034 [b]
3-4	34 (18.8)	208 (25.4)	
≥ 5	9 (5)	19 (2.3)	
Antecedente de diabetes mellitus gestacional	3 (1.7)	8 (1)	0.429 [c]
Antecedente de enfermedad hipertensiva del embarazo	1 (0.1)	0 (0)	0.181 [d]
Glucosa mg/dL, Mediana (RIQ)	86 (79-92)	83 (77-89)	0.02 [a]
IMC (kg/m^2), Mediana (RIQ)	29.5 (26.3-32.2)	24.8 (22.6-27.5)	< 0.001 [a]
Categorías IMC			
Normopeso	21 (11.6)	360 (44)	< 0.001 [b]
Sobrepeso	67 (37)	347 (42.4)	
Obesidad	93 (51.4)	112 (13.7)	
Alcoholismo	2 (1.1)	5 (0.6)	0.741 [d]
Tabaquismo	7 (3.9)	14 (1.7)	0.082 [c]
Cervicovaginitis	71 (39.2)	335 (40.9)	0.738 [c]
Infección de vías urinarias	96 (53)	378 (46.2)	0.055 [c]
Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo	24 (13.3)	52 (6.3)	0.03 [c]
Número de citas, Mediana (RIQ)	7 (6-9)	6 (5-8)	< 0.001 [a]

[a] *U* de Mann-Whitney
[b] Chi cuadrada de tendencia lineal
[c] Chi cuadrada de Pearson
[d] Prueba exacta de Fisher
RIQ: Rango intercuartilar 25-75

Cuadro II Comparación de las características demográficas en pacientes con diabetes mellitus gestacional

Variable	Diabetes mellitus gestacional presente *n* = 157 *n* (%)	Diabetes mellitus gestacional ausente *n* = 842 *n* (%)	RR (IC95%)	*p* < 0.05
Infección de vías urinarias	86 (18)	391 (82)	1.39 (0.99-1.96)	0.055 [c]
Cervicovaginitis	70 (17.2)	338 (82.8)	1.20 (0.85-1.69)	0.293 [c]
Antecedente DMG	10 (90.9)	1 (9.1)	57.27 (7.27-450.79)	< 0.001 [c]
Antecedente EHIE	1 (50)	1 (50)	5.39 (0.336-86.74)	0.182 [c]
Prematurez embarazo previo (< 37 SDG)	0 (0)	1 (100)	0.920 (0.86-0.98)	0.768 [c]
Peso previo al embarazo (kg), Mediana (RIQ)	67 (59.76)	63 (56.70)	1.057 (0.996-1.123)	0.068 [a]
IMC previo al embarazo (kg/m^2), Categorías IMC				
Normal (< 24.9)	53 (11.7%)	399 (88.3%)	Referencia	< 0.001 [b]
Alto (25-29)	54 (15.1%)	303 (89.9%)	1.34 (0.82-2.016)	
Obesidad (> 30)	49 (27.2%)	131 (72.8%)	2.86 (1.821-4.354)	
Ganancia de peso elevada	35 (20.8%)	133 (79.2%)	1.531 (1.007-2.328)	0.045 [c]
Hospitalización durante el embarazo	5 (100%)	0 (0%)	0.912 (0.847-0.982)	0.488 [c]

[a]*U* de Mann-Whitney
[b]Chi cuadrada de tendencia lineal
[c]Chi cuadrada de Pearson
RIQ: Rango intercuartilar 25-75
RR: Riesgo relativo; DMG: Diabetes mellitus gestacional; EHIE: Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo; SDG: Semanas de gestación; RIQ: Rango intercuartilar; IMC: Índice de masa corporal

RM de 2.569 (IC95%: 1.595-4.138) $p < 0.001$. La ganancia ponderal elevada durante el embarazo muestra una RM de 1.135 (IC95%: 0.713-1.805), $p = 0.595$. La edad mayor a 30 años muestra una RM de 2.240 (IC95%: 1.546-3.247), $p < 0.0001$. El ser multigesta muestra una RM de 1.131 (IC95%: 0.765-1.674), $p = 0.537$ (cuadro III).

Discusión

Encontramos que el incremento de ganancia ponderal mayor al esperado se asoció a DMG; sin embargo, en los modelos de regresión ajustados con categoría de IMC previo al embarazo y edad perdió significancia. Alvarado *et al.* reportaron que el peso corporal aumentado durante el embarazo no contribuye al aumento en la sensibilidad de la insulina. Esto puede deberse a que el estado de la mujer antes del embarazo es lo que produce el desarrollo de DMG, si bien el embarazo es el detonante, el incremento de peso no lo es.

La DMG es una de las complicaciones que se presentan en el embarazo, con importante repercusión en la salud materna y en la evolución del embarazo. Datos recientes sobre DMG reportan un incremento en la prevalencia mundial en los últimos 20 años, sin embargo, los datos sobre la prevalencia informados son y dependen mucho de las características de la población estudiada, así como de los criterios utilizados para establecer el diagnóstico. En nuestro medio se ha mencionado una frecuencia que varía entre el 1.3 y 19.9% de la población obstétrica, en este estudio se observa una prevalencia de 15% de DMG.[1,2,3] En el

Cuadro III Modelo de regresión logística para predecir DMG ajustado por ganancia ponderal durante el embarazo, categoría de IMC previo al embarazo y edad

Variable	β	Error estandarizado	RM	IC (95%)	*p* < 0.05
IMC Previo al Embarazo (kg/m^2), Categorías IMC					
Normal (< 24.9)					< 0.001
Alto (25-29)	0.266	0.213	1.304	0.859-1.980	0.212
Obesidad (> 30)	0.944	0.243	2.569	1.595-4.138	< 0.001
Ganancia de peso elevada durante el embarazo *n*, (%)	0.126	0.237	1.135	0.713-1.805	0.594
Edad > 30 años	0.807	0.189	2.240	1.546-3.247	< 0.001
≥ 2 gestas	0.123	0.200	1.131	0.765-1.674	0.537

presente estudio se observó una población obstétrica con 41.4% de sobrepeso y con 20.5% de obesidad, lo cual contrasta con los porcentajes reportados por Flores *et al.* en el año 2014, quienes reportaron un 26% de sobrepeso y 38% de obesidad en mujeres en edad fértil. [4,6,9,10]

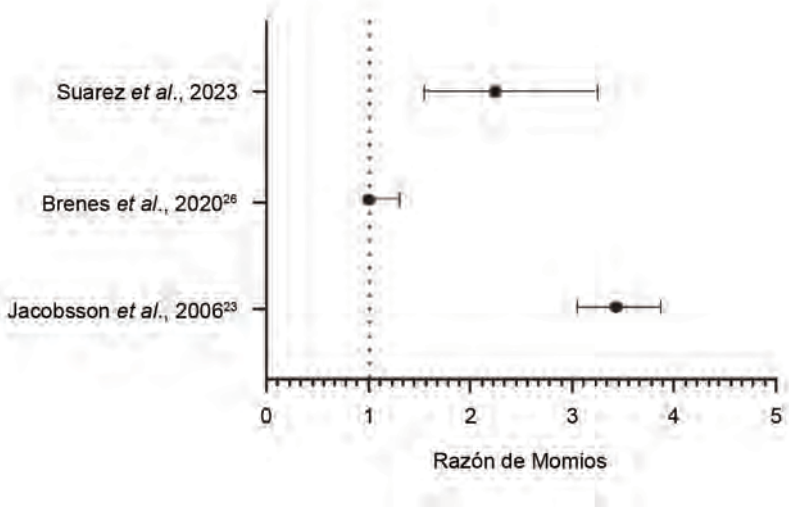
El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la GPME durante el embarazo como factor de riesgo independiente para el desarrollo de DMG. Encontrándose en el análisis univariado que la ganancia ponderal que puede desencadenar complicaciones con una $p < 0.055$ para IVU, $p < 0.03$ para EHIE, IMC (Kg/m^2) categorizado alto con una mediana de 29.5 (RIQ: 26.3-32.2), $p < 0.001$. Para el desarrollo de DMG se encontró en la variable de DMG en un embarazo previo un RR de 57.27, $p < 0.001$ y el diagnóstico de algún grado de obesidad durante el embarazo un RR de 2.86, $p <0.001$. El modelo multivariado ajustado presenta para IMC pregestacional elevado una RM de 1.304 (IC95%: 0.859-1.980), $p = 0.212$, en IMC categorizado en obesidad una RM de 2.569 (IC95%: 1.595-4.138), $p < 0.001$. La ganancia ponderal elevada durante el embarazo muestra una RM de 1.135 (IC95%: 0.713-1.805), $p = 0.595$.

Rodríguez Figueroa realizó en el 2006 un estudio con el objetivo de determinar si las mujeres con diagnóstico temprano de DMG presentaban mayor riesgo de requerir de dosis más elevadas de insulina y de presentar enfermedades que pudieran llevar a la muerte tanto a la madre como al producto, en comparación con los mujeres con diagnóstico de DMG después de la semana 24 de embarazo, y encontraron que las mujeres con DMG temprana tenían mayor índice de masa corporal respecto al de las pacientes con diabetes después de la semana 24 de embarazo, y encontraron que las mujeres con DMG temprana tenían mayor índice de masa corporal respecto al de las pacientes con diabetes después de la semana 24 de embarazo, por lo tanto es independiente de la ganancia de peso mayor a la esperada.22,23 Estos datos concuerdan lo obtenido en nuestro estudio, ya que no se observa una injerencia de que la ganancia de peso pueda influir en el desarrollo de DMG. Asimismo, en el estudio de Rodríguez *et al.* se indica que un IMC superior a 29 previo al embarazo es un factor de riesgo para desarrollar DMG temprana. En nuestro estudio la GPME no es un factor de riesgo para el desarrollo de DMG, o quizá al depender del IMC es necesario considerar el fenómeno de colinealidad.

La edad mayor a 30 años muestra una RM de 2.240 (IC95%: 1.546-3.247), $p < 0.001$. El ser primigesta muestra una RM de 1.131 (IC95%: 0.765-1.674), p 0.537. Jacobsson *et al.* en el 2006 encontraron un aumento en el riesgo de diabetes gestacional en un grupo de mujeres de 40-44 años con una RM de 3.43 (IC95% 3.04-3.86).[24] María *et al.* encontraron un aumento del 1.9% en el diagnóstico de DMG en una cohorte de pacientes clasificadas con edad materna avanzada. Nolasco et al. encontraron un aumento del 7% en los casos de diabetes gestacional en pacientes mayores de 40 años adscritas a la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23 del Instituto Mexicano del Seguro Social, ubicado en Monterrey, Nuevo León[25,26,27] (figura 3).

Las principales limitantes de nuestro estudio radican en que el lugar en donde se llevó a cabo se trata de un solo centro de atención predominantemente urbano, lo cual podría no ser representativo de todas las poblaciones mexicanas. Sin embargo, el tamaño de muestra permitió evaluar los principales factores de confusión mediante el uso de modelos de regresión logística, por lo que consideramos que los resultados aquí presentados son robustos y que el IMC previo al embarazo, así como la edad > 30 años son

Figura 3 Comparación de la edad > 30 años como factor de riesgo para DMG en publicaciones internacionales



factores predictivos independientes de DMG. Es Importante categorizar el IMC durante la evaluación inicial para valorar ganancia de peso adecuada durante el embarazo, la cual debe ser revalorada y revisada para así poder lograr un control estrecho en el peso de las gestantes.

Conclusiones

La GPME durante el embarazo no es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DMG. Los principales son la edad > 30 años y la obesidad pregestacional.

Agradecimientos

Este trabajo es parte de la Iniciativa M, que promueve la ciencia local. Agradecemos a los trabajadores de la salud que están luchando contra la pandemia por COVID-19.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Kaufer-Horwitz M, Pérez-Hernández JF. La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. Inter Disciplina. 2021;10(26): 147.
2. Sánchez-Castillo CP, Pichardo-Ontiveros E, López-RP. Epidemiología de la obesidad. Gac Med Mex. 2004;140(Suppl: 2): 3-20.
3. González-Ruiz MN, Rodríguez-Bandala DCC, Salcedo-Vargas CM, Martínez-Lara GBMC. Actualidades en diabetes gestacional. Revista de Sanidad Militar. 2014;68(5):276-82.
4. Sánchez- Turcios R, Hernández-López E. Diabetes mellitus gestacional. Perspectivas actuales. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2018;49(5):503-510.
5. Cervantes D, Presno J. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. Rev Endocrinol y Nutr. 2013;21(3):98-106.
6. García GC. Diabetes mellitus gestacional. Med Int Mex. 2008; 24(2):148-156.
7. Jovanovic L, Pettitt DJ. Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. Diabetes Care. 2007; 30 Suppl 2(Supplement 2):S220-4.
8. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang C, Itani SI, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. Biological Sciences. 2002;99(25):16309-13.
9. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the Prevalence of Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus Among a Racially / Ethnically Diverse Population of Pregnant Women. Diabetes Care. 2008;31(5):899-904.
10. Zonana-Nacach A, Baldenebro-Preciado R, Ruiz-Dorado MA. Efecto de la ganancia de peso gestacional en la madre y el neonato. Salud Pública de México. 2010;52(3):220-5.
11. Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. J Reprod Immunol. 2017;119:62-6.
12. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009;373(9677):1773-9.
13. Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad de Medicina Familiar No. 04. Áreas de Información Médica y Archivo Clínico (ARIMAC). 2017. Ciudad de México. Disponible en: http://11.103.37.185/ReporteRLC/Acceso.aspx
14. Name S, Name NPI, Received MD, Name SS, Certified C, Name SPI, et al. Boletín de la práctica de la diabetes mellitus pregestacional. Obstet gynecol. 2005;105(3);675.
15. Basri NI, Mahdy ZA, Ahmad S, Abdul Karim AK, Shan LP, Abdul Manaf MR, et al. The World Health Organization (WHO) versus the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) diagnostic criteria of gestational diabetes mellitus (GDM) and their associated maternal and neonatal outcomes. Horm Mol Biol Clin Investig. 2018;34(1):1-9.
16. Font-López KC, Cejudo-Carranza E, López-Caucana AE, Peralta-Pedrero ML, Díaz-Velásquez MF, Puello-Tamara E et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010;48(6):673-684.
17. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Rosales-Bernal L. Tamaño de muestra. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49 (5):517-522.
18. Instituto Mexicano del Seguro Social. Norma que Establece las Disposiciones para la Investigación en Salud en el Instituto Mexicano del Seguro Social, clave 2000-001-009 del 13 de septiembre de 2013. IMSS: Ciudad de México; 2013.
19. Secretaría de Salud. Ley General de Salud. Secr Salud. 1992; 1-135. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/cnts/pdfs/LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf
20. Valdespino-Gómez JL, García-García MDL. Declaración de Helsinki. Gac Med Mex. 2001;137(4):391.
21. Evensen AE. Update on Gestational Diabetes Mellitus. Prim Care - Clin Off Pract. 2012;39(1):84-94.
22. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. Diabetes Care. 2007;30 Suppl 2(Supplement 2):S141-6.
23. Sandoval RT, Oliva FB. Diabetes gestacional. Diagnóstico en etapas tempranas del embarazo. Ginecol Obstet Mex. 2006; 74(04):199-204.
24. Alvarado FL, O'Tierney-Ginn P, Catalano P. Contribution of Gestational Weight Gain on Maternal Glucose Metabolism in Women with GDM and Normal Glucose Tolerance. J Endocr Soc. 2020;5(2):bvaa195.
25. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. Obstet Gynecol. 2004;104(4): 727-33.
26. Nolasco-Blé AK, Hernández-Herrera RJ, Ramos-González RM. Hallazgos perinatales de embarazos en edad materna avanzada. Ginecol Obstet Mex. 2012;80(04):270-275.

Al índice

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Impacto del cuidado infantil en guarderías asociado con peso saludable en lactantes y preescolares

Impact of attend to day care associated with healthy weight in infants and preschoolers

Felipe Lua-Bernal[1a], Blanca Sandra Ruíz-Betancourt[2b], Rodolfo Rivas-Ruiz[3c], Ruth Mery López-Mayorga[1d]

Resumen

Introducción: el sobrepeso afecta a millones de lactantes y preescolares en el mundo afectando su calidad y esperanza de vida. La exposición a guarderías puede jugar un papel importante para prevenir un peso no saludable (PNS).
Objetivo: indicar la prevalencia y la asociación de la exposición a guarderías y otros factores asociados con el PNS en lactantes y preescolares.
Material y métodos: se realizó un estudio transversal analítico. Se incluyó población infantil de 6-47 meses sin comorbilidades que comprometieran su estado nutricional y se excluyeron a aquellos con un cuidado infantil formal diferente al de las guarderías seleccionadas. Se evaluó la exposición a guardería, y otros factores (perinatales, actividad física, nutricionales, y familiares). Se consideró PNS una puntuación z > 1 DE. Se obtuvieron prevalencias, razones de momios (RM), intervalos de confianza del 95% (IC95%) y RM ajustadas por edad, bajo peso al nacer, inicio de la alimentación complementaria, consumo de bebidas azucaradas, siestas diurnas, estado nutricional materno y quintil de ingreso familiar a través de regresión logística.
Resultados: la prevalencia general de PNS fue de 17.84% (IC95%:14.93-21.16), 11.84 (IC95%: 8.54-16.14) para la población infantil expuesta a guarderías, y 23.78% (IC95%: 19.21-29.02) en no expuestos, mostrando diferencias significativas entre ambas prevalencias ($p < 0.001$). La RM ajustada para la presentación de PNS fue de 0.39 (IC95%: 0.23-0.66) para exposición a guardería.
Conclusiones: la exposición a guarderías IMSS mostró ser un posible ambiente protector contra el desarrollo de un PNS.

Abstract

Background: Being overweight affects millions of infants and preschoolers in the world, affecting their quality and life expectancy. Exposure to day care centers may play an important role in preventing unhealthy weight (UW).
Objective: To point out the prevalence and association of day care exposure and other factors associated with UW in infants and preschoolers.
Material and methods: An analytical cross-sectional study was carried out. Infant population aged 6-47 months without comorbidities that compromised their nutritional status were included, and those with formal childcare different from the selected day care were excluded. Exposure to day care, and other factors (perinatal, physical activity, nutritional, and familiar) were evaluated. A z score > 1 SD was considered UW. Prevalence, odds ratios (OR), 95% confidence intervals (95%CI) and adjusted RM by low birth weight, initiation of complementary feeding, consumption of sugary drinks, daytime naps, maternal nutritional status, and family income quintile through logistic regression.
Results: The overall prevalence of UW was 17.84% (95%CI: 14.93-21.16), 11.84 (95%CI: 8.54-16.14) for children exposed to day care, and 23.78% (95%CI: 19.21-29.02) in unexposed infant population, showing significant differences between both prevalences ($p < 0.001$). The adjusted OR for UW presentation was 0.39 (95% CI: 0.23-0.66).
Conclusions: Exposure to IMSS day care has shown to be a possible protective environment against the development of a UW.

[1]Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación. Ciudad de México. México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Vigilancia Epidemiológica. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de investigación en Salud, Centro de Adiestramiento e Investigación Clínica. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-7860-2958[a], 0000-0001-5135-3189[b], 0000-0002-5967-7222[c], 0000-0001-7857-1215[d]

Palabras clave
Cuidado del Niño
Guarderías Infantiles
Obesidad Infantil
Sobrepeso

Keywords
Childcare
Child Day Care Centers
Pediatric Obesity
Overweight

Fecha de recibido: 22/02/2023

Fecha de aceptado: 15/03/2023

Comunicación con:
Felipe Lua Bernal
felipe.lua@imss.gob.mx
55 6093 5595

Cómo citar este artículo: Felipe Lua-Bernal F, Ruíz-Betancourt BS, Rivas-Ruiz R *et al*. Impacto del cuidado infantil en guarderías asociado con peso saludable en lactantes y preescolares. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S468-76. doi: 10.5281/zenodo.8319739

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

El sobrepeso y la obesidad son trastornos multifactoriales de origen genético y ambiental caracterizados por exceso de masa grasa resultante de un desequilibrio entre consumo y gasto de energía.[1] Este problema afecta al 75% de la población mexicana[2] y suele evidenciarse a edades tempranas, afectando a más de 41 millones de menores de cinco años en el mundo,[3] e identificándose desde los 6 a los 47 meses de edad en México, al observarse una prevalencia de riesgo de sobrepeso del 20.9%, sobrepeso del 5.7% y obesidad del 2.4% en 2018.[4] Pese a que estudios en este grupo de edad en la región norte del país han mostrado prevalencias de sobrepeso y obesidad mayores (17.3%),[5] su presentación a estas edades suele desencadenar a corto plazo trastornos ortopédicos, mentales y multiplicar los riesgos de un estado de inflamación crónica; mientras que a largo plazo aumenta el riesgo de presentar obesidad en la edad adulta y padecer enfermedades no transmisibles que reducen su calidad y esperanza de vida.[6]

El cuidado infantil podría jugar un papel importante en el desarrollo del sobrepeso/obesidad infantil, pues desde finales de la década de 1970 a 2008 el sobrepeso/obesidad se cuadruplicó en los Estados Unidos,[7] coincidiendo con la incorporación de ambos padres al campo laboral, que demandaba altas cantidades de tiempo, obligando a los padres a exponer a sus hijos a distintas formas de cuidado infantil,[8] creando posibles ambientes determinantes del estado nutricional de esta población. Las guarderías del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se establecieron desde 1946 en México, brindando servicios de cuidado infantil a los hijos de familias trabajadoras y desde el 2012 han aplicado estrategias encaminadas a mejorar su estado nutricional, implementando menús de alimentos con distintas preparaciones, aplicando estrategias que fomentan formación de hábitos dietéticos en sus familiares y programas que incluyen la realización de actividad física como bailables/coreografías y sesiones de estimulación temprana.[9] Asimismo, estudios realizados en distintos países han mostrado resultados favorables de programas enfocados a cambiar los hábitos de los padres para prevenir el desarrollo de sobrepeso en lactantes y preescolares,[10,11] otras investigaciones sobre intervenciones en actividad física y alimentación en programas escolares han mostrado resultados favorables, pero solo han sido realizados en educación primaria.[11,12] Otros estudios han estudiado la asociación de sobrepeso/obesidad y cuidado infantil formal mostrando inconsistencias al señalar, en algunos estudios, la ausencia de asociación y, en otros, mayores o menores riesgos. En estos estudios las definiciones de las variables sobrepeso/obesidad no se basan en la puntuación Z de peso para la estatura/longitud, como señala la Organización Mundial de la Salud (OMS), y no evalúan la categoría de riesgo de sobrepeso (peso para la estatura/longitud con > 1 y ≤ 2 desviaciones estándar por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil);[13,14] lo cual puede brindar información relevante dado que el periodo de inducción necesario para observar el efecto de los factores de riesgo de sobrepeso/obesidad fue insuficiente, dada su baja prevalencia en este grupo de edad.

La intención de este estudio es determinar la prevalencia y la asociación de la exposición a guarderías y otros factores asociados con el peso no saludable (PNS) (puntuación z de peso para la estatura/longitud > 1 DE) en lactantes y preescolares de 6 a 47 meses de edad. Al conocer la magnitud de este problema en conjunto se podrá conocer mejor la historia natural de este padecimiento, sus factores de riesgo e identificación temprana para así brindar herramientas para prevenir y controlar su desarrollo.

Métodos

Se realizó un estudio transversal analítico realizado de 2019 a 2020 en la Ciudad de México, en tres guarderías y tres unidades de medicina familiar del IMSS, contando con la aprobación del Comité Nacional de Investigación Científica (CNIC) con número de registro: R-2019-785-062.

Se realizó el cálculo de tamaño mínimo de muestra para una población infinita, estimando una prevalencia (P) del 29%, una confianza del 95%, un error permisible de P/2, una frecuencia de *no respuesta* del 20% y un efecto de diseño de 2.0, obteniendo un tamaño mínimo de 92 participantes. Los participantes se obtuvieron a través de un muestreo estratificado por tipo de unidad (guardería/unidad de medicina familiar), índice de desarrollo social de la ubicación de la unidad, seleccionando tres guarderías de prestación directa del Instituto (G-0024, G-0025 y G-0028) y tres unidades de medicina familiar (UMF-09, UMF-10 y UMF-45) de la Delegación DF Sur del IMSS. En cada unidad se obtuvo el 16.67% de la población final del estudio. En las guarderías se invitó a una cantidad de lactantes y preescolares proporcional al número de salas correspondiente con el tamaño muestral requerido. Se incluyeron lactantes y preescolares de 6 a 47 meses de edad, cuyos padres o tutores no refirieran padecer alguna enfermedad la cual pudiera comprometer su estado nutricional (leucemia, tumores malignos, obesidad monogénica o enfermedades genéticas sindromáticas asociadas a sobrepeso/obesidad). Se excluyeron a los participantes de la unidad de medicina familiar en quienes sus padres o tutores referían que el lactante/preescolar recibía cuidado infantil formal. A los padres, previo a la participación en el estudio, se les explicó en qué consistía y se solicitó su consentimiento informado. A los padres de lactantes/preescolares con sobrepeso y

obesidad se les ofreció una plática de orientación sobre el tema *Sobrepeso y Obesidad Infantil*, con la finalidad de brindar opciones en la toma de decisiones para la búsqueda de ayuda en el manejo de sobrepeso y obesidad de sus hijos. Los investigadores resguardaron la información de los participantes del estudio y en todo momento preservaron la confidencialidad de la información de los datos personales de los participantes.

La variable *peso no saludable* se obtuvo a través de la medición del peso en kilogramos y la medición de la longitud en centímetros en menores de 2 años, y de la estatura con estadímetro en participantes ≥ 2 años, de acuerdo con las guías de antropometría FANTA,[15] se calculó la puntuación z de peso para la longitud/estatura usando como instrumento el programa informático *Anthro Plus* de la OMS. Se clasificó la variable como peso no saludable al obtener una puntuación z mayor a 1. La *exposición a guarderías IMSS* se clasificó como exposición a guarderías IMSS, cuando el cuidado infantil se llevaba a cabo en guarderías IMSS estudiadas, y como *sin exposición a guarderías IMSS* cuando los padres referían que su hijo recibía algún cuidado infantil no institucionalizado (cuidado infantil informal) o cuando solo era cuidado por los padres. Se evaluaron otras variables como factores prenatales y perinatales: edad gestacional al nacimiento, antecedente de tabaquismo materno durante la gestación; factores nutricionales: antecedente de lactancia materna, lactancia materna exclusiva, introducción temprana de alimentos, consumo de bebidas azucaradas; actividades artísticas/deportivas; factores del sueño: siestas durante el día y duración de las siestas; factores socio-familiares: percepción de seguridad del vecindario, reglas impuestas al lactante/preescolar para usar la televisión o dispositivos electrónicos y quintil de ingreso familiar; factores de los padres: edad, estado nutricional, estatus de empleo, horas de trabajo a la semana, escolaridad (figura 1).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa *RStudio* versión 2022.07.2-576. Se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, así como frecuencias relativas para variables cualitativas, y pruebas de heterogeneidad. Se obtuvieron razones de momios con intervalos de confianza al 95% para la presentación de peso no saludable. A través de regresión logística se obtuvieron razones de momios para presentar peso no saludable, ajustadas por edad, bajo peso al nacer, edad de inicio de la alimentación complementaria, ingesta bebidas azucaradas, duración de siestas diurnas, estado nutricional de la madre y quintil de ingreso familiar, considerando como mejor modelo aquel con el menor valor de *p* a través de la prueba de Chi cuadrada de Wald.

Resultados

Se analizó una muestra de 611 lactantes y preescolares de 6 a 47 meses de edad, de los cuales el 57.4% eran hombres, y el 49.8% estaban expuestos a guarderías IMSS. En cuanto a antecedentes perinatales: el 7% de las madres tenía antecedente de haber fumado durante el embarazo, el 11.9% tenían antecedente de bajo peso al nacer y el 1.5% de macrosomía al nacimiento. El 57.1% realizaba alguna actividad física o recreativa. El 94.5% tenía antecedente de haber recibido lactancia materna, el 19.5% recibió lactancia materna exclusiva, y la mediana de edad de inicio de la alimentación complementaria fue a los 2 meses, la mediana de consumo de bebidas azucaradas fue de 500 mL por semana. La distribución de la población infantil por quintil (Q) ingreso familiar fue: el 18.5% se ubicó en el Q1 ($ 2000.00 - < $ 6000.00 MXN), el 20.1% en el Q2, el 18.2% en el Q3, el 22.6% en el Q4 y el 20.6% en el Q5. La media de edad de la madre fue de 31 años, el 34% de las madres presentaba sobrepeso y el 18.2%, obesidad; el 74% de las madres tenía un trabajo remunerado. La mediana de edad del padre fue de 31 años, el 14.2% presentaba sobrepeso, el 3.6%, obesidad, y el 96.2% tenía un trabajo remunerado.

La prevalencia general de peso no saludable fue del 17.8%, en lactantes y preescolares expuestos a guardería fue del 11.8% y en no expuestos a guardería del 23.8%, mostrando diferencias significativas entre ambas prevalencias a través de la prueba Chi cuadrada de Pearson ($p < 0.001$) (figura 2).

No se observaron diferencias significativas en la distribución de la población infantil con peso saludable y peso no saludable para las variables: sexo, edad, tabaquismo de la madre en el embarazo, peso al nacer, ser macrosómico al nacimiento, recibir lactancia materna, lactancia materna exclusiva, edad de inicio de alimentación complementaria, quintil de ingreso familiar de los padres, edad de la madre, trabajo remunerado de la madre, edad del padre, estado nutricional del padre o trabajo remunerado del padre ($p \geq 0.05$); mientras que las variables: exposición guarderías IMSS, realización de actividades recreativas/deportivas, realización de siestas diurnas, consumo de bebidas azucaradas y estado nutricional de la madre, mostraron diferencias significas entre ambos grupos ($p < 0.05$) (cuadro I).

En el modelo 1 se encontró asociación con una menor ocurrencia de peso no saludable: la exposición a guarderías IMSS (RM: 0.43), bajo peso al nacer (RM: 0.46), realizar actividades recreativas/deportivas ≥ 4.5 horas/semana (RM: 0.45), tomar siestas durante el día > 1.5 horas (RM: 0.54), edad de inicio de la alimentación complementaria > 3.5 meses (RM: 0.59); mientras que se encontró asociación con una mayor presentación de peso no saludable: la

Figura I Modelo arquitectónico de Feinstein

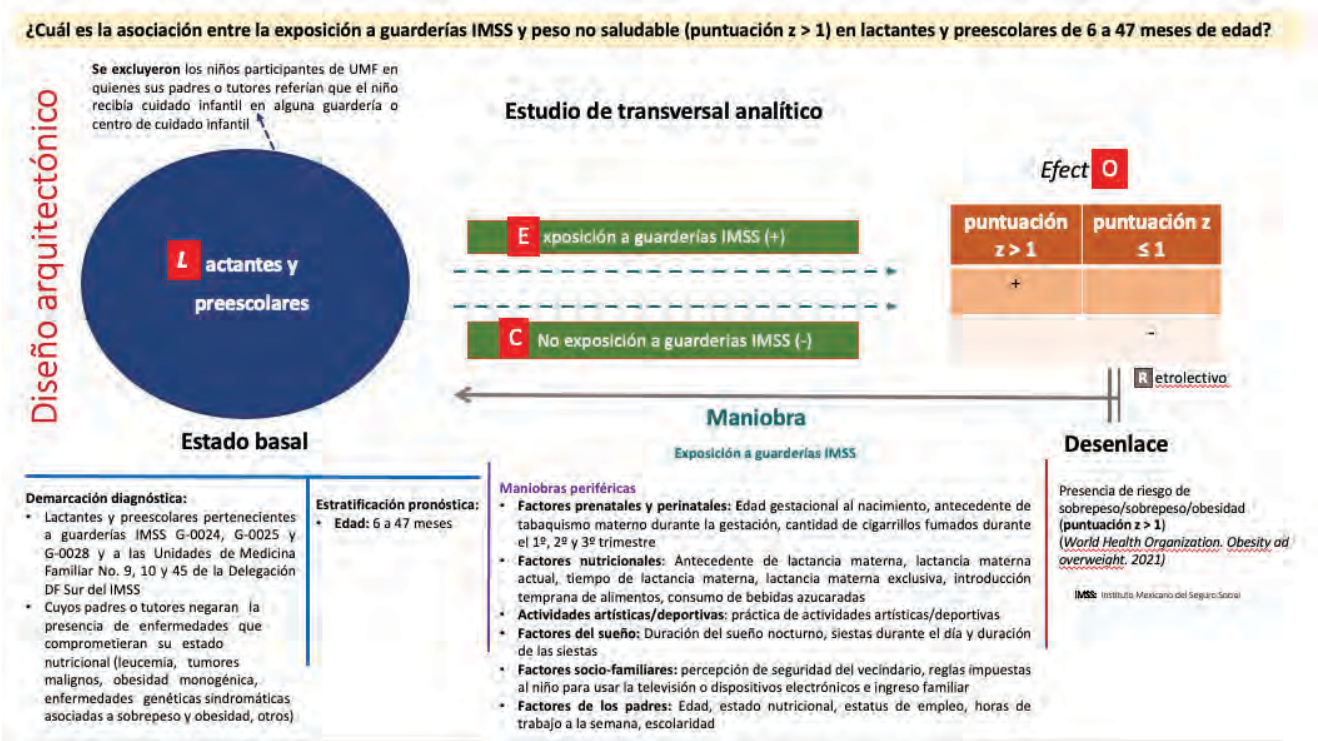
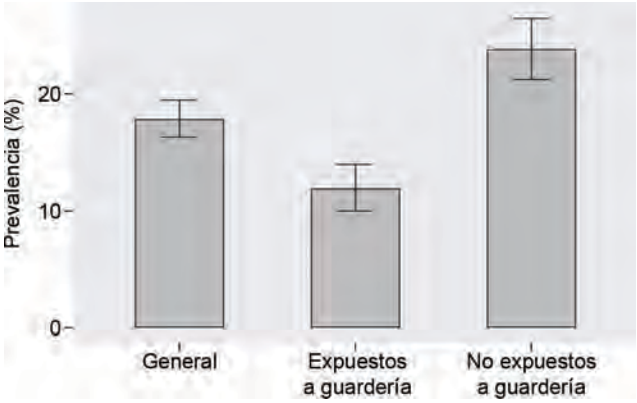


Figura 2 Prevalencia de peso no saludable en lactantes y preescolares de 6 a 47 meses de edad *p* = valor de *p* obtenido a través de prueba de Chi cuadrada de Pearson



edad ≥ 28 meses (RM: 1.86), consumo de bebidas azucaradas > 875 mL/semana (RM: 1.87), Q3 frente a Q1 de ingreso familiar (RM: 2.39), antecedente de madre con sobrepeso (RM: 1.96), madre con obesidad (RM: 2.11), madre con trabajo remunerado (RM: 0.63) y padre con edad < 28 años (RM: 1.90) (cuadro II).

En el modelo 3 (figura 3) al obtener las razones de momios ajustadas por las variables edad, bajo peso al nacer, edad de inicio de la alimentación complementaria, ingesta bebidas azucaradas, duración de siestas diurnas, estado nutricional de la madre y quintil de ingreso familiar, se encontró asociación con una menor presentación de peso no saludable: exposición a guardería IMSS (RM: 0.39), actividad física/recreativa ≥ 4.5 horas (RM: 0.42), duración de siestas durante el día > 1.5 horas (RM: 0.63), edad de inicio de alimentación complementaria > 3.5 meses (RM: 0.56), trabajo remunerado de la madre (RM: 0.53). Por otra parte, se encontró asociación con una mayor presentación de peso no saludable: consumo de bebidas azucaradas > 875 mL/semana (RM: 1.65), ingreso familiar: Q3 frente a Q1 (RM: 2.57), Q4 frente a Q1 (RM: 2.05), madre con sobrepeso (RM: 1.97), madre con obesidad (RM: 2.29), edad del padre < 28 años (RM: 2.21).

Discusión

En el presente estudio se observó que la presentación de peso no saludable fue 1.6 veces menor en lactantes y preescolares expuestos a guarderías IMSS, en comparación con los no expuestos [RM: 0.39 (IC95%: 0.23-0.66)]. Lo que es consistente con lo mostrado en los estudios de Lumeng *et al.*, del 2005, en los que se encontró que la exposición a centros de cuidado infantil entre los 3 a 5 años disminuía el riesgo de presentar sobrepeso/obesidad [RM: 0.56 (IC95%: 0.34-0.93)],[16] o el estudio de Flores y Lin, en 2013 [RM: 0.3 (IC95%: 0.1-0.9)].[17] Asimismo, este estudio no es consistente con otros estudios que no encontraron

Cuadro I Características de los lactantes y preescolares con peso no saludable y peso saludable

Característica	Peso no saludable (*n* = 109)	Peso saludable (*n* = 502)	*p*
Guardería IMSS, *n* (%)	36 (33.03)	268 (53.39)	**< 0.001[a]***
Factores sociodemográficos			
Hombre, *n* (%)	70 (64.22)	281 (55.98)	0.14[a]
Grupo de Edad (meses)			
6 a 11, *n* (%)	18 (16.51)	102 (20.32)	0.057[e]
12 a 23, *n* (%)	24 (22.02)	147 (29.28)	
24 a 35, *n* (%)	40 (36.7)	157 (31.27)	
36 a 47, *n* (%)	27 (24.77)	96 (19.12)	
Factores prenatales			
Tabaquismo de la madre en el embarazo, *n* (%)	11 (10.09)	32 (6.37)	0.243[a]
Bajo peso al nacer, *n* (%)	7 (6.42)	65 (12.95)	0.080[a]
Actividad recreativa/deportiva, *n* (%)	46 (42.20)	299 (59.56)	**0.001[a]***
Siestas durante el día, *n* (%)	93 (85.32)	472 (94.02)	**0.003[a*]**
Alimentación			
Lactancia materna exclusiva, *n* (%)	27 (24.77)	91 (18.13)	0.145[a]
Edad de inicio de alimentación complementaria, mediana (p25-p75)	3 (0-6)	2 (0 -4)	0.090[b]
Consumo de bebidas azucaradas/semana (mL), mediana (p25-p75)	1000 (250-2500)	500 (0-1500)	**0.013[b*]**
Quintil de Ingreso familiar			
Q1: $2,000.00 - < $6,000.00 MXN, *n* (%)	14 (12.84)	99 (19.72)	0.423[e]
Q2: 6,000.00 - <$8,500.00 MXN, *n* (%)	20 (18.35)	103 (20.52)	
Q3: 8,500.00 - <$12,000.00 MXN, *n* (%)	28 (25.69)	83 (16.53)	
Q4: 12,000.00 - <$25,000.00 MXN, *n* (%)	28 (25.69)	110 (21.91)	
Q5: 25,000.00 - $65,000.00 MXN, *n* (%)	19 (17.43)	107 (21.31)	
Factores maternos			
Edad de la madre (años), media (DE)	30.94 (6.66)	30.95 (5.94)	0.977[d]
Estado nutricional			
Peso normal o bajo, *n* (%)	37 (33.94)	255 (50.8)	**0.003[e]***
Sobrepeso, *n* (%)	46 (42.2)	162 (32.27)	
Obesidad, *n* (%)	26 (23.85)	85 (16.93)	
Trabajo remunerado, *n* (%)	72 (66.06)	380 (75.7)	0.050[a]
Factores paternos			
Edad del padre (años), mediana (p25-p75)	33 (26-37)	34 (29-37)	0.150[d]
Estado nutricional			
Peso normal, *n* (%)	84 (77.06)	418 (83.27)	0.063[e]
Sobrepeso, *n* (%)	18 (16.51)	69 (13.75)	
Obesidad, *n* (%)	7 (6.42)	15 (2.99)	
Trabajo remunerado, *n* (%)	104 (95.41)	484 (96.41)	0.582[c]

Cuadro II Modelo 1: Razón de momios para presentación de peso no saludable en lactantes y preescolares

Factor	RM (IC95%)
Guardería IMSS	**0.43 (0.28-0.66)***
Edad ≥ 28 meses	**1.86 (1.22-2.83)***
Factores prenatales	
Bajo peso al nacimiento	**0.46 (0.19-0.97)***
Actividad física	
Tiempo de actividades recreativas/deportivas ≥4.5 horas/semana	**0.45 (0.29-0.69)***
Sueño durante el día > 1.5 horas	**0.54 (0.35-0.82)***
Alimentación	
Edad de inicio de la alimentación complementaria > 3.5 meses	**0.59 (0.39-0.91)***
Consumo de bebidas azucaradas > 875 mL/semana	**1.87 (1.23 -2.84)***
Factores sociofamiliares	
Quintil de ingreso familiar	
Q1: $2,000.00 - < $6,000.00 MXN	(Referencia)
Q2: 6,000.00 - <$8,500.00 MXN	1.37 (0.66-2.92)
Q3: 8,500.00 - <$12,000.00 MXN	**2.39 (1.20 -4.95)***
Q4: 12,000.00 - <$25,000.00 MXN	1.80 (0.91 -3.70)
Q5: 25,000.00 - $65,000.00 MXN	1.26 (0.60-2.68)
Factores maternos	
Estado nutricional	
Peso normal	(Referencia)
Sobrepeso	**1.96 (1.22 -3.16)***
Obesidad	**2.11 (1.20-3.67)***
Trabajo remunerado	**0.63 (0.40-0.98)***
Factores paternos	
Edad del padre < 28 años	**1.90 (1.21-2.94)***

Valor *p* del modelo a través de chi Cuadrada de Wald test = 1.8 x 10-4
*valores con significancia estadística (*p* <0.05)

asociación, como el estudio de Shah *et al.*, del 2017, [RM: 1.03(IC95%: 0.78-1.36)];[18] Jabakhanji *et al.*, del 2018, [RM: 0.99 (IC95%: 0.95-1.05)],[19] y Letho *et al.*, del 2016, [RM: 1.10 (IC95%: 0.73-1.61)].[20] Tampoco es consistente con investigaciones que encontraron asociación con un mayor sobrepeso, como las de Kim *et al.*, en 2008, [RM: 1.08 (IC95%: 1.01-1.15)][21] y Geoffroy *et al.* [RM: 1.65 (IC95%: 1.13-2.41)].[22]

Estas inconsistencias pueden explicarse debido a la baja prevalencia de sobrepeso/obesidad antes de los 47 meses de edad, dado que el periodo de inducción necesario para desarrollar sobrepeso/obesidad suele requerir de mayor tiempo de exposición a ambientes obesogénicos, por lo que es difícil ver reflejado el impacto de esta exposición en este grupo de edad. Sin embargo, sí es posible observar una tendencia hacia este efecto si se incluye el estudio de la categoría de riesgo de sobrepeso. Asimismo, en los estudios previos, no se especifica si los centros de cuidado infantil donde se realizaron llevaban a cabo políticas o intervenciones orientadas a disminuir el sobrepeso/obesidad infantil, lo que puede explicar opiniones encontradas de los padres en otras investigaciones sobre si el cuidado infantil formal representa un ambiente favorable o desfavorable para el desarrollo de sobrepeso.[23,24] por lo que los resultados obtenidos en este estudio ayudan a realizar inferencias para la exposición a guarderías del IMSS, ya que en ellas se aplican las mismas estrategias y políticas, pero no así en otros centros de cuidado infantil.

En cuanto a los demás factores, la edad ≥ 28 meses, quintiles intermedios de ingreso familiar (Q3 y Q4), madre con sobrepeso u obesidad y edad del padre < 28 años, mostraron ser posibles factores asociados con una mayor presentación de peso no saludable, mientras que el bajo peso al nacer, tomar siestas > 1.5 horas al día, inicio de alimentación complementaria posterior a los 3.5 meses de edad, la realización de > de 4.5 horas por semana de actividades recreativas/deportivas, mostraron ser efectos asociados con una menor presentación de peso no saludable, lo

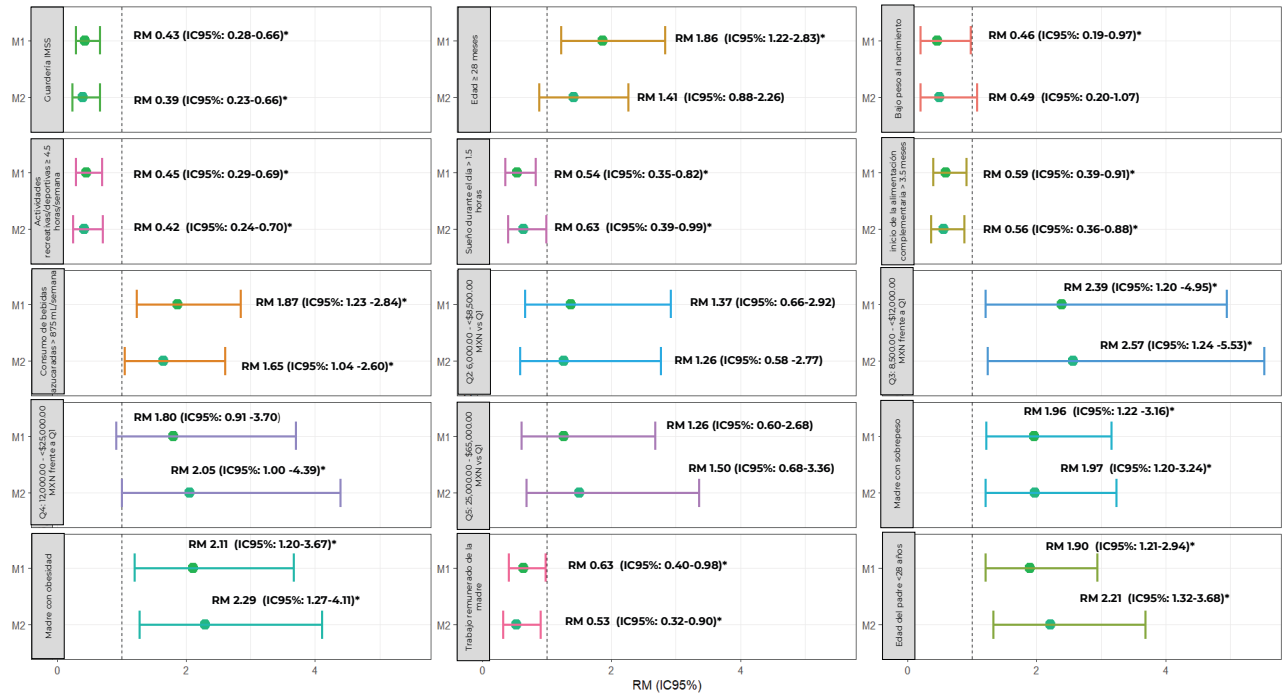


Figura 3 Forestplot. M1: Modelo 1. Razón de Momios para la presentación de peso no saludable sin ajustar. Valor p a través de Chi cuadrada de Wald test = 1.8 x 10-4; M2: Modelo 2. Razón de Momios para la presentación de peso no saludable ajustada por grupo de edad, bajo peso al nacer, inicio de la alimentación complementaria > 3.5 meses de edad, consumo de bebidas azucaradas > 875 mL/semana, siestas diurnas > 1.5 horas, estado nutricional de la madre y quintil de ingreso familiar
Valor *p* a través de Chi cuadrada de Wald test = 1.0 x 10-8
RM: Razón de Momios; IC95%: Intervalo de confianza al 95%
*Variables con significancia estadística ($p < 0.05$)

cual muestra consistencia con otros estudios,[25,26,27,28,29,30] a excepción del quintil de ingreso familiar y el trabajo remunerado de la madre, siendo que en nuestro estudio el ingreso familiar muestra un efecto en "*U*", lo que sugiere que se requiere de mayores estudios para evaluar la consistencia de este efecto en este grupo de edad en nuestra población dado los diferentes hábitos alimenticios en las poblaciones de estudio de las investigaciones previas. Las inconsistencias respecto al trabajo remunerado de la madre pueden explicarse debido a que en las guarderías IMSS todas las madres tienen acceso a estas, dado que tienen un empleo formal y sus hijos se encuentran expuestos a este ambiente.

Dentro de las fortalezas del presente estudio se puede mencionar que se superó el tamaño de muestra necesario para realizar el estudio, garantizando la precisión de los resultados. El investigador estuvo presente en todas las aplicaciones de los instrumentos de medición (medición de peso y longitud/estatura y aplicación de cuestionarios), evitando errores de heterogeneidad en las mediciones. El cuestionario fue diseñado para ser contestado en un tiempo de 15 minutos, evitando errores debidos a la fatiga que puede ocurrir al realizar cuestionarios más largos. Los reactivos del instrumento base de medición realizado fueron diseñados para tratar de limitar en lo posible el sesgo de memoria que pudiera afectar la calidad de la información sobre la exposición a las variables estudiadas brindada por los padres participantes y se realizó una prueba piloto del mismo para poder cumplir con este objetivo. Al excluir del estudio base a la población infantil que recibiera cuidado formal en guarderías o centros de desarrollo infantil diferentes a las guarderías participantes, se previno la confusión en el diseño de estudio. Se definió el término *peso no saludable* como una puntuación Z de peso para la estatura/longitud mayor a 1 desviación estándar, con la finalidad de identificar oportunamente a la población infantil con riesgo de sobrepeso, sobrepeso u obesidad, acorde a las definiciones de la OMS, lo que brinda la oportunidad de intervenir sobre los factores de riesgo presentes para prevenir el desarrollo de sobrepeso/obesidad a corto y largo plazo. También se realizó un modelo de regresión logística condicional controlando el efecto de confusión que podrían ocasionar otras exposiciones evaluadas.

En cuanto a las debilidades del estudio, es necesario mencionar que solamente uno de los padres era el que

llenaba el cuestionario, por lo que no se puede eliminar completamente la posibilidad de que algunas respuestas puedan caer en un sesgo de clasificación no diferencial de las exposiciones estudiadas, ya que hay preguntas que podrían dificultarse más a los padres y otras a las madres. Debido a que este estudio es un estudio transversal analítico no es posible garantizar el criterio de temporalidad, siendo posible solamente demostrar que es menos probable encontrar lactantes y preescolares con peso no saludable en guarderías IMSS en comparación con lactantes y preescolares que reciben otro tipo de cuidado infantil.

Se logró el propósito del presente estudio al conocer la prevalencia de peso no saludable en lactantes y preescolares derechohabientes del IMSS en la Ciudad de México, la cual fue del 17.84% en general, 11.84% en la población infantil expuesta a guarderías y 23.78% en la no expuesta, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos ($p < 0.001$), así como también se estimó la asociación entre la exposición a guarderías IMSS y otros factores con el peso no saludable, encontrándose una menor presentación en: expuestos a guarderías, aquellos que realizaban actividades artísticas/recreativas, tomaban siestas durante el día mayores a 1.5 horas y los que iniciaron la alimentación complementaria después de los 3.5 meses de edad; mientras que se encontró asociación con una mayor presentación de peso no saludable en aquellos que: consumieron más de 875 mL/semana de bebidas azucaradas, pertenecían al quintil 3 o 4 de ingreso familiar, contaban con el antecedente de madre con sobrepeso/obesidad o la edad del padre era menor de 28 años.

Al contar en el IMSS con una capacidad para atender a más de 250 mil menores de cuatro años en más de 1400 guarderías, la identificación oportuna de peso no saludable en esta población es de gran relevancia para poder intervenir en los factores de riesgo a los que se exponen los lactantes y preescolares y así evitar el desarrollo de sobrepeso/obesidad. De esta manera, el presente estudio puede servir de base para futuras investigaciones que busquen demostrar causalidad o e evaluar intervenciones dirigidas a los factores de riesgo de mayor peso.

Conclusiones

La identificación de un peso no saludable en lactantes y preescolares, dada la baja prevalencia de sobrepeso/obesidad en este grupo de edad, es relevante para conocer la historia natural de la enfermedad y el papel de sus factores de riesgo para evitar su evolución a sobrepeso/obesidad, la exposición a guarderías IMSS mostró ser un posible factor protector para el desarrollo de peso no saludable.

Agradecimientos

Este estudio forma parte de mis estudios de posgrado y no hubiera sido posible sin el apoyo de mis tutores y profesores de maestría y especialidad con quienes estoy muy agradecido por todo su tiempo invertido en mi formación y el conocimiento que me han transmitido. Asimismo, agradezco a los directores y directoras de las guarderías y Unidades de Medicina Familiar donde se llevó a cabo el estudio por brindarme todas las facilidades para que esto fuera posible, así como a los padres de familia y sus hijos por su participación en el estudio.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo

Referencias

1. Frelut ML. Obesidad del niño y el adolescente. EMC Pediatr. 2009;44(4):1-15. doi: 10.1016/S1245-1789(09)70187-8
2. Dávila-Torres J, González-Izquierdo JJ, Barrera-Cruz A. Panorama de la obesidad en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53(2):240-249.
3. World Health Organization. Estrategia Mundial Sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud: Sobrepeso y Obesidad Infantiles. WHO; 2018.
4. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018: Informe de Resultados Preliminares. Ciudad de México: INSP; 2019.
5. Álvarez-Villaseñor AS, George-Flores V. Sobrepeso y obesidad en niños de guarderías. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;52(6):606-609.
6. Must A, Strauss RS. Risks and consequences of childhood and adolescent obesity. Int J Obes. 1999;23:S2-S11. doi: 10.1038/sj.ijo.0800852
7. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. JAMA. 2014;311(8):806-814. doi: 10.1001/jama.2014.732
8. Galinsky E, Aumann K, Bond JT. Times are Changing: Gender and Generation at Work and at Home in the USA. In: Poelmans S, Greenhaus JH, Maestro MLH, eds. Expanding the Boundaries of Work-Family Research: A Vision for the Future. Palgrave Macmillan UK; 2013:279-296. doi: 10.1057/9781137006004_13
9. Instituto Mexicano del Seguro Social. Memoria Documental "Guarderías Del IMSS". Ciudad de México: IMSS; 2018.
10. Hohman EE, Paul IM, Birch LL, Savage JS. Responsive parenting intervention is associated with healthier patterns of dietary exposures in infants. Obesity. 2017;25(1):185-191. doi: 10.1002/oby.21705
11. González-Heredia R, Castañeda-Sánchez O, López-Morales

CM, Brito-Zurita OR, Sabag-Ruize E. Intervención familiar para el manejo de sobrepeso y obesidad en escolares. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;52(Supl 1):S74-S78.
12. Toruner EK, Ayaz S, Altay N, Citak EA, Sahin S. Efficacy of a School-Based Healthy Life Program in Turkey. Children's Health Care. 2015;44(1):69-86. doi: 10.1080/02739615.2014.880918
13. Salinas-Martínez AM, Mathiew-Quirós Á, Hernández-Herrera RJ, González-Guajardo EE, Garza-Sagástegui MG. Estimación de sobrepeso y obesidad en preescolares. Normatividad nacional e internacional. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;52(Supl 1):S26-S33.
14. World Health Organization. Curso de Capacitación Sobre La Evaluación Del Crecimiento Del Niño – Patrones de Crecimiento Del Niño de La OMS- Interpretando Indicadores de Crecimiento: WHO; 2009.
15. Cashin K, Oot L. Guide to Anthropometry: A Practical Tool for Program Planners, Managers, and Implementers; 2018.
16. Lumeng JC, Gannon K, Appugliese D, Cabral HJ, Zuckerman B. Preschool child care and risk of overweight in 6- to 12-year-old children. Int J Obes. 2005;29(1):60-66. doi: 10.1038/sj.ijo.0802848
17. Flores G, Lin H. Factors predicting severe childhood obesity in kindergarteners. Int J Obes. 2013;37(1):31-39. doi: 10.1038/ijo.2012.168
18. Shah PM, Sudharsanan N, Cunningham SA. Before-school and after-school childcare and children's risk of obesity. Pediatr Obes. 2017;12(1):58-66. doi: 10.1111/ijpo.12107
19. Jabakhanji SB, Boland F, Ward M, Biesma R. Body Mass Index Changes in Early Childhood. Journal of Pediatrics. 2018; 202:106-114. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.049
20. Lehto R, Mäki P, Ray C, Laatikainen T, Roos E. Childcare use and overweight in Finland: cross-sectional and retrospective associations among 3- and 5-year-old children. Pediatr Obes. 2016;11(2):136-143. doi: 10.1111/ijpo.12036
21. Kim J, Peterson KE. Association of infant child care with infant feeding practices and weight gain among US infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162(7):627-633. doi: 10.1001/archpedi.162.7.627
22. Geoffroy MC, Power C, Touchette E, et al. Childcare and Overweight or Obesity over 10 Years of Follow-Up. J Pediatr. 2013; 162(4):753-758.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.09.026
23. Boere-Boonekamp MM, L'Hoir MP, Beltman M, Bruil J, Dijkstra N, Engelberts AC. [Overweight and obesity in preschool children (0-4 years): behaviour and views of parents]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152(6):324-330.
24. Penilla C, Tschann JM, Sanchez-Vaznaugh EV, Flores E, Ozer EJ. Obstacles to preventing obesity in children aged 2 to 5 years: Latino mothers' and fathers' experiences and perceptions of their urban environments. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2017;14(1). doi: 10.1186/s12966-017-0605-9
25. Wang JJ, Gao Y, Lau PWC. Prevalence of overweight in Hong Kong Chinese children: Its associations with family, early-life development and behaviors-related factors. J Exerc Sci Fit. 2017;15(2):89-95. doi: 10.1016/j.jesf.2017.10.001
26. Williams AS, Petroski G, Kruse RL, McElroy JA, Koopman RJ. Socioeconomic status and other factors associated with childhood obesity. Journal of the American Board of Family Medicine. 2018;31(4):514-521. doi: 10.3122/jabfm.2018.04.170261
27. Freedman DS, Sharma AJ, Hamner HC, Pan L, Panzera A, Smith RB, et al. Trends in Weight-for-Length Among Infants in WIC From 2000 to 2014. Pediatrics. 2017;139(1). doi: 10.1542/peds.2016-2034
28. Martínez-Espinosa A. [Maternal employment and Mexican school-age children overweight in 2012: the importance of households features]. Bol Med Hosp Infant Mex. 2018;75(2): 104-112. doi: 10.24875/BMHIM.M18000015
29. Jones A. Parental Socioeconomic Instability and Child Obesity. Biodemography Soc Biol. 2018;64(1):15-29. doi:10.1080/19485565.2018.1449630
30. Koca T, Akcam M, Serdaroglu F, Dereci S. Breakfast habits, dairy product consumption, physical activity, and their associations with body mass index in children aged 6-18. Eur J Pediatr. 2017;176(9):1251-1257. doi: 10.1007/s00431-017-2976-y

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Índice ROX para predecir falla con dispositivos de bajo flujo en COVID-19

ROX index to predict failure with low flow devices in COVID-19

Fanny Margarita Olivares-Melgoza[1,3a], Sarai Garrido-Herrera[1b], Luis Alejandro Sánchez-Hurtado[2c]

Resumen

Introducción: el índice ROX (iROX) obtenido a partir de la saturación por oximetría de pulso/fracción inspirada de oxígeno y frecuencia respiratoria, pronostica el éxito con cánulas nasales de alto flujo (CNAF), pero se desconoce su desempeño para dispositivos de oxigenación de bajo flujo (DOBF).
Objetivo: determinar el punto de corte y el desempeño del iROX a las 12 horas como predictor para el inicio de la ventilación mecánica (VMI) en los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y DOBF.
Material y métodos: se realizó un estudio tipo cohorte histórica, en el que se incluyeron pacientes adultos con COVID-19, hospitalizados, con aporte de oxígeno suplementario. Se excluyeron los pacientes con patologías en etapas crónicas que pudieran alterar los resultados, calculando el iROX a las 12 horas y obteniendo el punto de corte mediante una curva ROC e índice de Youden, determinando el riesgo de VMI usando riesgo relativo (RR), con intervalos de confianza de 95% (IC95%). Evaluando otras variables confusoras para conocer el desempeño del iROX. La variable dependiente fue ventilación mecánica, obtenida por lo reportado en el expediente y la independiente el iROX, obtenida igual que la anterior.
Resultados: se incluyeron 63 pacientes con una mediana de edad de 62 años. El mejor punto de corte del iROX a las 12 horas fue de 5.35. Con este punto de corte se asoció a VMI con un RR de 8.75 (IC95%: 2.36-32.35). En el modelo multivariado con un OR de 9.26; (IC95%: 2.39-35.78), después del inicio del DOBF se asoció consistentemente con un mayor riesgo de intubación.
Conclusión: En pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, un iROX < 5.35 a las 12 horas es un predictor para el inicio de la VMI.

Abstract

Background: The ROX index (iROX) obtained from pulse oximetry saturation/inspired fraction of oxygen and respiratory rate, predicts success with high-flow nasal cannula (HFNC), however its performance for low-flow oxygenation devices (DOBF) is unknown.
Objective: To determine suitability of iROX at 12 hours as a predictor of mechanical ventilation (VMI) in hospitalized patients with severe COVID-19 and DOBF.
Material and methods: An historical cohort was performed. Adults with COVID-19, hospitalized, with supplemental oxygen supply are included, excluding patients with pathologies in chronic stages that could alter the results, calculating the iROX at 12 hours, obtaining the cut-off point using a ROC curve and Youden index, the risk of VMI is prolonged using relative risk (RR), with 95% confidence intervals (95%CI). Confounding variables were evaluated to determine the performance of the iROX. The dependent variable mechanical ventilation recorded as reported in the file and the independent iROX obtained in the same way as the previous one.
Results: 63 patients with a median age of 62 years were included. The best iROX cut-off point at 12 hours was 5.35. With this cut-off point, VMI was associated with a RR of 8.75 (95% CI 2.36-32.35). In the multivariate model with an OR of 9.26; (95% CI, 2.39 – 35.78), after initiation of DOBF was consistently associated with an increased risk of intubation.
Conclusion: In hospitalized patients with severe COVID-19, an iROX < 5.35 at 12 hours appears to be a predictor for the onset of VMI.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 68, Departamento de Urgencias. Ecatepec de Morelos, Estado de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Unidad de Cuidados Intensivos. Ciudad de México, México
[3]Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Departamento de Posgrado. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-7723-8055[a], 0000-0003-3989-5174[b], 0000-0001-5662-7679[c]

Palabras clave
COVID-19
Oximetría
Terapia por Inhalación de Oxígeno

Keywords
COVID-19
Oximetry
Oxygen Inhalation Therapy

Fecha de recibido: 27/12/2022

Fecha de aceptado: 13/03/2023

Comunicación con:
Fanny Margarita Olivares Melgoza
fannyolivares1@hotmail.com
55 5776 7331, extensión 21419

Cómo citar este artículo: Olivares-Melgoza FM, Garrido-Herrera S, Sánchez-Hurtado LA. Índice ROX para predecir falla con dispositivos de bajo flujo en COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S477-83. doi: 10.5281/zenodo.8319821

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Antecedentes

El índice ROX (iROX) se define como la relación de oximetría de pulso/fracción de oxígeno inspirado (SpO2/FiO2) entre la frecuencia respiratoria (FR), cuando este es < 4.88 a las 12 horas nos permite identificar pacientes con alto riesgo de fracaso de las CNAF.[1]

La hipoxemia grave resultante de la neumonía por COVID-19, frecuentemente se asocia con una distensibilidad normal del sistema respiratorio, misma que nunca es vista en el síndrome de distrés respiratorio agudo grave (SDRA), aunque la neumonía por COVID-19, en la mayoría de los casos, encaja en la definición de SDRA de Berlín.[2]

En los pacientes gravemente hipoxémicos con neumonía por COVID-19, a pesar de compartir una sola etiología, puede tener diferentes presentaciones: marcada disnea o respiración normal (hipoxemia *feliz*) y puede responder a la posición prona o no, por lo que podemos darnos cuenta de que la misma enfermedad se presenta con una heterogeneidad impresionante. Existen dos fenotipos primarios: tipo 1, caracterizado por baja elastancia (es decir, alta distensibilidad), bajo reclutamiento y bajo peso pulmonar, y tipo 2, caracterizado por alta elastancia, alto reclutamiento y alto peso pulmonar.[2,3,4]

Se ha demostrado que la intubación retrasada se asocia a un resultado clínico deficiente, por lo que la predicción del fracaso de la ventilación no invasiva o la oxigenoterapia sigue siendo un área importante de investigación.[5] Una preocupación importante durante el manejo de la neumonía por COVID-19 es no retrasar la intubación en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda.[6] Se necesita un método objetivo para identificar a los sujetos que probablemente no respondan a la oxigenoterapia. El iROX es notablemente simple y tiene el potencial de convertirse en un parámetro de rutina en la práctica clínica.[7]

Se ha informado de varios estudios durante la pandemia por COVID-19 que evalúan la precisión del iROX para predecir el fracaso de las cánulas nasales de alto flujo (CNAF), pero los hallazgos son inconsistentes dadas las diferencias en el entorno clínico, como: el punto de corte utilizado y la población heterogénea, además de que no se cuenta con reportes sobre el uso de dispositivos de oxigenación de bajo flujo (DOBF).[8,9]

Calcular el poder predictivo del iROX para predecir el fracaso de DOBF nos puede proporcionar información valiosa para poder utilizarlo basados en la evidencia de los entornos clínicos.[10]

Existe la necesidad de evaluar los métodos de escalada actuales, teniendo como desafío encontrar maneras innovadoras de mejorar la identificación temprana del deterioro en los pacientes con COVID-19, esto mientras se trabaja dentro de sistemas con recursos limitados debido a la pandemia.[11]

Las ventajas del iROX es que utiliza datos fisiológicos accesibles y longitudinales a la cabecera del paciente, lo que nos ayudará con la estratificación del riesgo de estos con un compuesto de resultados clínicamente importantes y comparables. Debido a que el iROX utiliza las observaciones que ya se encuentran registradas en la hoja de enfermería, es posible calcularlo e integrarlo de manera fácil con los protocolos de escalamiento actuales.[11,12]

Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue determinar el punto de corte y el desempeño del iROX a las 12 horas como predictor para el inicio de la ventilación mecánica (VMI) en los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y DOBF.

Material y métodos

Se realizó una cohorte histórica[13] en un hospital de segundo nivel de atención en el Estado de México, en las áreas designadas para aislamiento de pacientes con COVID-19, y la recolección de la información se realizó en un periodo de dos años (enero 2020 a enero 2022). Nuestra investigación se apegó a los principios nacionales de ética y fue sometido a evaluación por el Comité de Ética e Investigación de la Delegación Estado de México Oriente y aceptado con el número: R-2021-1402-028. Debido a las características retrospectivas del estudio no se realizó consentimiento informado.

Se revisaron los expedientes de pacientes hospitalizados con criterios clínicos e imagenológicos de neumonía por COVID-19 confirmada por prueba rápida o PCR y que requirieron manejo con DOBF, independientemente si era un reingreso o ingreso de primera vez. El paciente con COVID-19 grave fue clasificado de acuerdo con los lineamientos del año 2020 para la atención de pacientes con COVID-19 de la Secretaría de Salud, en los que se recomienda la utilización del índice de severidad de neumonía, entre otros.[14] Se excluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en etapas avanzadas tratamiento previo a su ingreso con oxígeno suplementario domiciliario, crisis asmática, insuficiencia hepática Child-Pugh C, enfermedad renal crónica en diálisis o hemodiálisis, insuficiencia cardiaca clase funcional III o IV, pacientes con cetoacidosis diabética, manejados ventilación mecánica no invasiva o que rechazaron la intubación orotraqueal. Se excluyeron los pacientes que fueron intubados por déficit neurológico,

que requirieron ventilación mecánica invasiva sin hipoxemia previa a la intubación y aquellos que egresaron antes de completar 24 horas de hospitalización o que fueron trasladados a otra unidad.

La ventilación mecánica se consideró como variable dependiente, la cual fue registrada con lo reportado en el expediente y el iROX como variable independiente, obteniéndose al verificar los signos vitales (saturación por oximetría de pulso, fracción inspirada de oxígeno y frecuencia respiratoria) a las 12 horas de ingreso del paciente a hospitalización.

El manejo con oxigenoterapia de bajo flujo y los criterios para ventilación mecánica invasiva no difieren de lo reportado en estudios validados. El bajo flujo fue administrado por medio de cánulas nasales, mascarilla facial simple y mascarilla reservorio. El criterio para iniciar VMI fue el empeoramiento de la condición respiratoria, la cual se define con al menos dos de los siguientes criterios: falla para lograr una correcta oxigenación (PaO_2 < 60 mmHg o SpO_2 < 90% a pesar de la administración de oxígeno a 15 L/min), acidosis respiratoria (PaO_2 > 50 mmHg o $PvCO_2$ > 55 mmHg con pH < 7.25), frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto, o inhabilidad para manejar secreciones.[15]

El iROX predice la necesidad de VMI, y fue calculado a partir de variables respiratorias que evalúan la insuficiencia respiratoria que difieren significativamente entre los pacientes que presentan éxito frente a falla con cánulas nasales de alto flujo. En el numerador se colocan variables con asociación positiva con el éxito de la CNAF, como la oxigenación, evaluada por el cociente SpO2/FIO2. En contraste, la frecuencia respiratoria se colocó en el denominador ya que tiene una asociación inversa con el éxito de CNAF.[16]

Se calculó el tamaño de muestra por medio de la fórmula de diferencia de medias[17] entre dos grupos de pacientes que presentaron éxito frente a falla con dispositivos de oxigenación de bajo flujo, asumiendo una prevalencia de 28% reportado por Roca *et al.*[18]

Análisis estadístico

Se procedió a la limpieza de la base de datos en búsqueda de datos aberrantes o perdidos.

En las variables cuantitativas (edad, Glasgow, creatinina, bilirrubina, plaquetas, fracción inspirada de oxígeno hemoglobina, hematocrito, leucocitos, temperatura, sodio, potasio, glucosa, urea y bun) presentaban menos de 17% de datos perdidos y presentaban libre distribución, por lo que se sustituyeron con la mediana, mientras que en el caso de las variables: peso, tensión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca, al presentar distribución normal se procedió a imputar con la media. En el caso de las variables cualitativas: tabaquismo (20% de datos perdidos), dispositivo de aporte de oxígeno (2.3% de datos perdidos) y uso de vasopresor (1.1% de datos perdidos), se sustituyeron con la moda.

En el análisis univariado en el caso de la variable cuantitativa *edad* que presentó libre distribución fue resumida como mediana y su medida de dispersión el rango intercuartil (RIQ: 25-75). Para determinar el tipo de distribución se verificó que no cumplía con los supuestos de normalidad y se realizó la prueba de hipótesis Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas [iROX, ventilación mecánica, mortalidad, APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), PSI (índice de severidad de neumonía), EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ASMA, obesidad, tabaquismo y sexo] se expresaron como frecuencias y porcentajes.[19]

En el análisis bivariado se realizó la comparación entre grupos con un iROX < 5.35 y > 5.35 obteniendo riesgos con intervalos de confianza, la variable edad al presentar libre distribución se analizó con la prueba para mostrar diferencia de grupos independientes *U* de Mann-Whitney[20] y Chi cuadrada,[21] para estimar diferencias con las variables: iROX, ventilación mecánica, mortalidad, APACHE II, índice de severidad de neumonía, obesidad y sexo se utilizó la prueba Chi cuadrada de Pearson, y para las variables EPOC, ASMA y tabaquismo, Chi cuadrada de Fisher. Para evaluar la precisión de las diferentes variables para clasificar correctamente a los pacientes que tuvieron éxito o fracaso en el uso de dispositivos de oxigenación de bajo flujo se realizó curva ROC calculando el área bajo la curva (AUROC). Se calculó el índice de Youden de cada valor para así obtener el mejor punto de corte para el iROX, se determinó el riesgo de fracaso usando riesgo relativo (RR) y se evaluaron las variables confusoras (sexo, APACHE II, índice de severidad para neumonía, obesidad y tabaquismo) para conocer el desempeño del iROX por medio de regresión logística múltiple se incluyeron las variables (iROX, edad, sexo, APACHE II, índice de severidad de neumonía, obesidad y tabaquismo), realizando posteriormente un modelo de regresión logística múltiple ajustado con sexo.[22] El análisis de los datos se realizó utilizando el *Statistical Package for Social Science* versión 26.0 para mac (IBM SPSS Statistics v. 26.0 para mac, Armonk, NY). Se asumió como significativo una p bilateral ≤ 0.05, los resultados se presentan a continuación en cuadros y representados en gráficos.

Resultados

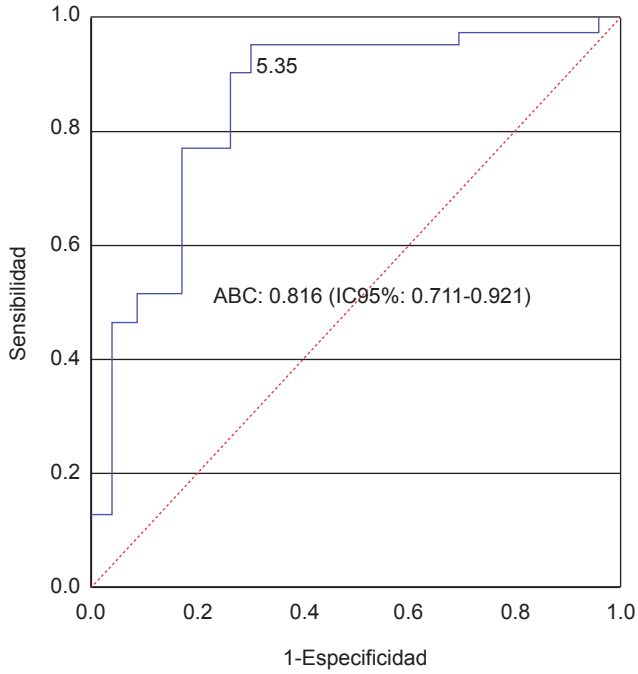
Características generales de la población incluida

Un total de 63 pacientes con neumonía grave por COVID-19 fueron tratados con DOBF. Dentro de los factores de riesgo conocidos para desarrollar enfermedad grave por COVID-19 se presentaron 10 (62.5%) pacientes masculinos con iROX < 5.35, en el caso de la obesidad 34 (72.3%) pacientes presentaron iROX > 5.35, al comparar la edad con respecto al iROX se pueden observar las similitudes en ambos grupos en esta variable.

Todos los pacientes fueron monitoreados durante su estancia en hospitalización. Los pacientes tenían un puntaje de APACHE II y PSI similar (cuadro I).

Usando la curva ROC, el mejor punto de corte para el iROX a las 12 horas se estimó en 5.35, para predecir una mayor necesidad de VMI se evaluó el AUROC mostrando una precisión de predicción de 81% (AUROC, 0.81) (figura 1).

Figura 1 Curva ROC para iROX a las 12 horas en pacientes con COVID-19 hospitalizados



Curva ROC que representa el mejor punto de corte de iROX a las 12 horas en pacientes con COVID-19 hospitalizados para predecir VMI

ABC: Área bajo la curva

Análisis de variables relacionadas con la necesidad de VMI

Para evaluar la asociación del iROX < 5.35 a las 12 horas de la terapia con DOBF y otras covariables en el riesgo de VMI en pacientes tratados con DOBF se realizó un modelo de regresión logística múltiple sin ajuste (cuadro II).

Cuadro I Comparación entre características basales de los pacientes con COVID-19 grave y dispositivos de oxigenación de bajo flujo VS iROX

Variables	iROX > 5.35 (*n* = 47)	iROX < 5.35 (*n* = 16)	*p*
Edad, mediana (RIQ),[a] años	62 (55 – 67)	64.5 (53 – 78)	0.416
PSI, IV-V, No (%)[a]	11 (39.3)	9 (75)	0.038*
APACHE II, > 15 puntos, No (%)[b]	11 (39.3)	10 (83.8)	0.011*
Ventilación mecánica, Si (%)[b]	12 (25)	12 (75)	0.001*
Hombres, No (%)[b]	27 (57.4)	10 (62.5)	0.723
EPOC, No (%)[c]	1 (2.1)	0 (0)	1.000
Asma, No (%)[c]	1 (2.1)	0 (0)	1.000
Obesidad, IMC >30, No (%)[b]	34 (72.3)	14 (87.5)	0.219
Fumador, No (%)[c]	10 (21.3)	4 (25)	0.739
Fallecidos, No (%)[c]	12 (25.5)	12 (75)	0.001*

IMC: Índice de masa corporal; *n*: Total de la muestra; No: Número; RIQ: Rango intercuartilar 25-75
[a]*U* de Mann Whitney
[b]Chi cuadrada de Pearson
[c]Chi cuadrada de Fisher
*$p < 0.05$

Cuadro II Modelo de regresión logística múltiple no ajustado para analizar el efecto del IROX menor a 5.35 después de 12 horas de terapia DOBF y posibles covariables en el riesgo de VMI

Variables	No VMI *n* = 39	VMI *n* = 24	OR	IC95%	R^2
IROX <5.35, No (%)	4 (10.3)	12 (50)	8.75	2.36 – 32.35*	0.24
Edad, mediana (RIQ), años	61 (54 – 67)	64 (56 – 70)	1.33	0.47 – 3.71	0.014
Hombres, No (%)	20 (51.3)	17 (70.8)	2.3	0.78 – 6.8**	0.051
APACHE II, >15 puntos, No (%)	9 (40.9)	12 (66.7)	1.13	0.979 – 1.31	0.10
PSI (IV-V) , No (%)	9 (40.9)	11 (61.1)	2.27	0.63 – 8.10	0.053
Obesidad, IMC >30, No (%)	29 (74.4)	19 (79.2)	2.88	0.79 – 10.57	0.086
Tabaquismo, No (%)	8 (20.5)	6 (25)	1.29	0.38 – 4.32	0.004
Fallecidos, No (%)	0 (0)	24 (100)	n/a	n/a	n/a

IC95%: Intervalo de confianza al 95%
n/v: no aplica
OR; Razón de probabilidades
R^2; R cuadrado de Nagelkerke
*$p < 0.05$
** Tendencia al riesgo

Un iROX menor o igual a 5.35 medido después de 12 horas de DOBF se asoció consistentemente con un mayor riesgo de VMI, incluso después de ajustar por posibles factores de confusión (figura 2).

Figura 2 *Forest Plot* de factores asociados a VMI en pacientes con COVID-19

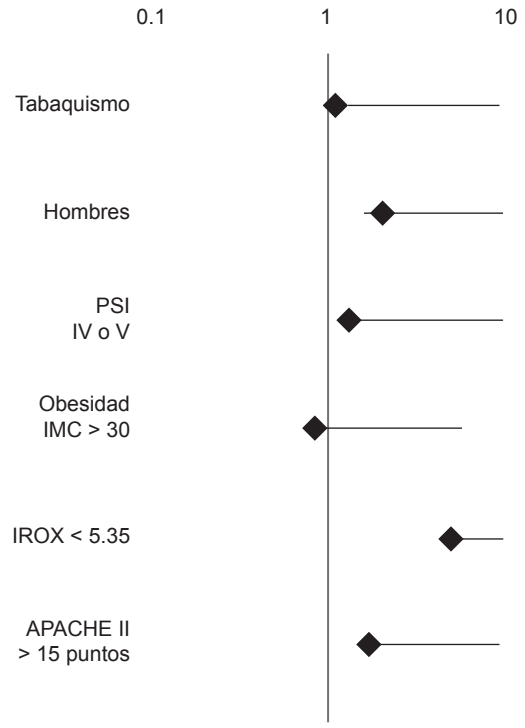


Figura de *Forest Plot* para analizar los distintos factores asociados a ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19

Se construyó un modelo regresión logística múltiple ajustado (cuadro III) con la variable que mayormente se asoció con el riesgo de VMI: iROX y sexo (hombres). Este modelo arrojó resultados similares, sin mostrar resultados significativos.

Discusión

Un iROX a 12 horas ≤ de 5.35 después del inicio de DOBF, es un factor determinante del fracaso de la administración de oxígeno con dichos dispositivos en pacientes con neumonía por COVID-19, incluso posterior al ajuste por posibles factores de confusión, lo cual difiere de lo reportado en investigaciones previas donde utilizan el iROX como predictor de fracaso, encontrando distintos puntos de corte, evidenciando un subgrupo que utilizó un iROX > 5 con mayor precisión discriminatoria para predecir los fracasos [AUROC, 0.87 (IC95%: 0.83-0.89)], en comparación con un valor de corte ≤ 5 [AUROC, 0.76 (IC95%: 0.72-0.80)], respectivamente, con un valor de $p = 0.002$,[23] lo cual puede diferir con los resultados de esta investigación porque sus datos fueron obtenidos en pacientes tratados con CNAF.

El retrasar la intubación con DOBF podría aumentar la mortalidad, por esta razón es crucial identificar correctamente a los pacientes que pueden mantenerse con DOBF (sin exponerlos a riesgos innecesarios) y aquellos que necesitan ser intubados, hay reportes de investigaciones previas donde muestran que los valores de iROX medidos durante las primeras 8 horas después del inicio de la estrategia no invasiva podría ser un predictor independiente de mortalidad en UCI en pacientes con COVID-19 grave que

Cuadro III Modelo de regresión logística múltiple ajustado para analizar el efecto del IROX mayor o igual a 5.35 después de 12 horas de terapia DOBF y posibles covariables en el riesgo de VMI

Variables	RM	IC95%	R^2
IROX < 5.35	9.26	2.39-35.78*	0.284
Hombres	2.56	0.75-8.72	

*$p < 0.05$

necesitan VMI.[24] En los pacientes de esta investigación que presentaron falla a los DOBF no está claro si se cumplieron los criterios de intubación en algún momento antes de que finalmente se realizara la intubación o no, por lo que no puede descartarse que algunos pacientes hayan sido subtratados y esto haya contribuido a la mortalidad.

Se puede demostrar que se incluyó una cohorte homogénea de pacientes con neumonía todos tratados en el área de aislamiento respiratorio. Independientemente del efecto inicial de los DOBF, los pacientes que empeoraron fueron intubados cuando presentaban hipoxemia grave. La ventilación mecánica salva vidas en los pacientes que presentan insuficiencia respiratoria grave y pocas terapias médicas igualan su poder. Si bien algunos pacientes con COVID-19 pueden tratarse con oxígeno suplementario, los pacientes con insuficiencia respiratoria más grave exigen la intubación orotraqueal, esto facilita el control de una vía aérea inestable y permite una regulación precisa de oxígeno, presión y volumen, aunque este trae consigo una serie de complicaciones ya conocidas y aumenta la mortalidad.[25]

El iROX fue medido 12 horas después de iniciar el tratamiento con DOBF y la falla a estos puede ocurrir antes, lo cual es consistente con lo reportado por Hu *et al.*, mencionando que la monitorización cautelosa de los parámetros y patrón respiratorio es de gran importancia, ayudando a establecer la próxima estrategia de tratamiento, encontrando que el iROX calculado después de 6 horas de la aplicación de oxigenoterapia tuvo una buena capacidad predictiva sobre el éxito de los mismos,[26] resultados que no podrían corroborarse en nuestra investigación dado que no fue analizado el punto de corte en este tiempo.

Limitaciones

Todos los pacientes ingresados en el estudio tenían neumonía relacionada con COVID-19, por lo que estos resultados pueden no necesariamente ser generalizables a pacientes con neumonía de otras etiologías. Se podría analizar si en los pacientes que requieren intubación por neumonía por diferentes patógenos manejados con DOBF se podría aplicar el mismo punto de corte encontrado en estos pacientes.

Se encontró que todos los pacientes intubados que ingresaron al estudio fallecieron, por lo que se considera que se deberían realizar investigaciones donde se busque si los pacientes intubados presentan un mejor desenlace si se analiza un punto de corte de iROX antes de las 12 horas (al ingreso o a las 6 horas), en un estudio prospectivo.

Es importante mencionar las limitaciones que se presentaron mayormente en la recolección de datos, dado que se encontró un gran número de expedientes con información incompleta lo que impidió tomarlos en cuenta para la investigación y que contribuyó a no alcanzar el tamaño de muestra calculado.

Fortalezas

El presente estudio da una pauta para que en las unidades donde no se cuente con un dispositivo de oxigenación de alto flujo se pueda predecir la necesidad que llegará a tener el paciente de requerir manejo avanzado de la vía aérea, esto porque lo reportado en estudios previos no debe de ser utilizado en dichas unidades al no haber sido realizados en pacientes con estas características.

Conclusión

En pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, un IROX < 5.35 a las 12 horas es un predictor aceptable para el inicio oportuno de la ventilación mecánica invasiva.

Agradecimientos

Al Instituto Politécnico Nacional, a los profesores del Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica y al personal involucrado del Hospital General de Zona No. 68 del Instituto Mexicano del Seguro Social, ya que sin el apoyo otorgado este trabajo no habría sido posible.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Vega M, Dongilli R, Olaizola G, Colaianni N, Sayat M, Pisani L, et al. COVID-19 Pneumonia and ROX index: Time to set a new threshold for patients admitted outside the ICU. Pulmonology. 2022;28(1):13-7. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.04.003
2. Suliman L, Abdelgawad T, Farrag N, Abdelwahab H. Validity of rox index in prediction of risk of intubation in patients with covid-19 pneumonia. Adv Respir Med. 2021;89(1):1-7. doi: 10.5603/ARM.a2020.0176
3. Ochoa H, Martínez I, Díaz J, Greene E. Ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 de acuerdo a los fenotipos de Gattinoni. Acta Médica Grupo Ángeles. 2020;18(3):336-40. doi: https://dx.doi.org/10.35366/95421
4. Pérez J, Thirión I, Aguirre T, Rodríguez S. ¿Qué tan silenciosa es la hipoxemia en COVID-19? Neumol y Cirugía Tórax. 2020;79:69-70. doi: 10.35366/94629
5. Matta A, Chaudhary S, Lo K, De Joy I, Gul F, Torres R. Timing of Intubation and Its Implications on Outcomes in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection. Crit Care Explor. 2020;2(10):e0262. doi: 10.1097/CCE.0000000000000262.
6. Flores A, Torres X, Llausás E, Pérez G. Protocolo de Atención para pacientes con sospecha o confirmación de SARS CoV2 Sinaloa. Secretaría salud. 2020. Disponible en: http://saludsinaloa.gob.mx/wp-content/uploads/2020/files/Protocolo%20de%20Atencioìn%20SARS%20CoV2%20Sinaloa%20Anexo%201%20v.1.1%2012%2005%202020.pdf
7. Dulcey L, Castillo J, Theran J, Caltagirone R, Aguas M. Utilidad del índice ROX como predictor de fallo respiratorio, mortalidad y complicaciones en pacientes con COVID-19 sin soporte ventilatorio invasivo, estudiounicéntrico. Rev Med Clínica. 2022;22. doi: 10.5281/zenodo.6949776
8. Zakaria A, Levy N, Charpentier J, Mira J, Jamme M, Jozwiak M. Use of high-flow nasal cannula oxygen and risk factors for high-flow nasal cannula oxygen failure in critically-ill patients with COVID-19. Respiratory Research. 2022; 23:329. doi: 10.1186/s12931-022-02231-2.
9. García L, Ramos V, Tornero M, Lluna A, Velasco S, Parra J. Benefits of early use of high-flow-nasal-cannula (HFNC) in patients with COVID-19 associated pneumonia. Med Clin (Barc). 2022;158(11):540-2. doi: 10.1016/j.medcli.2021.05.015
10. Prakash J, Bhattacharya P, Yadav A, Kumar A, Tudu L, Prasad K. ROX index as a good predictor of high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. J Crit Care. 2021;66:102-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.08.012
11. Prower E, Grant D, Bisquera A, Breen C, Camporota L, Gavrilovski M. The ROX index has greater predictive validity than NEWS2 for deterioration in Covid-19. E Clinical Medicine. 2021;35. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100828.
12. Hernández G, Roca O, Colinas L. High-flow nasal cannula support therapy: New insights and improving performance. Crit Care. 2017;21(1):62. doi: 10.1186/s13054-017-1640-2.
13. Talavera J, Rivas R. Del juicio clínico al diseño de cohorte. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2012; 50(4):383-8. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2012/im124i.pdf.
14. Comisión coordinadora de institutos nacionales de salud y hospitales de alta especialidad. Lineamiento para la atención de pacientes por COVID-19. Secretaría de salud. 2020. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Lineamiento_Clinico_COVID-19_CCINSHAE_14022020.pdf
15 Instituto Mexicano del Seguro Social. Material de apoyo para equipos de respuesta COVID-19. Educación en Salud. 2020;47. Disponible en: http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Material_de_apoyo_COVID-19.pdf.
16. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(11):1368-76. doi: 10.1164/rccm.201803-0589OC.
17. Talavera J, Rivas R, Palacios L, Bernal L. Tamaño de muestra. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(5):517-22. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2011/im115i.pdf.
18. Roca O, Messika J, Caralt B, García M, Sztrymf B, Ricard J. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. J Crit Care. 2016;35:200-5. doi:10.1016/j.jcrc.2016.05.022.
19. Talavera J, Rivas R. Pertinencia de la prueba estadística. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(4):401-5. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2011/im114j.pdf.
20. Rivas R, Moreno J, Talavera J. Diferencias de medianas con la U de Mann-Whitney. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013; 51(4):414-9. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im134k.pdf.
21. Rivas R, Castelán O, Pérez M, Talavera J. Prueba X2, de lo esperado a lo observado. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(5):552-7. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im135j.pdf.
22. Berea R, Rivas R, Pérez M, Palacios L, Moreno J, Talavera J. Del juicio clínico a la regresión logística múltiple. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(2):192-7. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2014/im142r.pdf.
23. Montiel G, Toledo A, Castro-Sayat M, Herrera F. Rol de la cánula nasal de alto-flujo en contexto del COVID-19: revisión clínica. 2021;13:157-203. Disponible en: https://alatorax.org/es/publicaciones/respirar/36/rol-de-la-canula-nasal-de-alto-flujo-en-contexto-del-covid-19-revision-clinica.
24. Leszek A, Wozniak H, Giudicelli A, Suh N, Boroli F, Pugin. Early Measurement of ROX Index in Intermediary Care Unit Is Associated with Mortality in Intubated COVID-19 Patients: A Retrospective Study. J Clin Med. 2022;11(2):365. doi:10.3390/jcm11020365.
25. Tobin M, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. Ann Intensive Care. 2020;10(1):4-6. doi: 10.1186/s13613-020-00692-6
26. Hu M, Zhou Q, Zheng R, Li X, Ling J, Chen Y. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. BMC Pulm Med. 2020;20(1). doi: 10.1186/s12890-020-01354-w.

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Autoinmunidad y clasificación de Freiburg en pacientes con inmunodeficiencia común variable

Autoimmunity and Freiburg classification in common variable immunodeficiency

Diana Andrea Herrera-Sánchez[1a], Nancy Valeria López-Moreno[1b], Laura Berrón-Ruiz[2c], Gustavo Jonny Ramos-Blas[3d], Rocío Catana-Hernández[4e], Patricia María O'Farrill-Romanillos[1f]

Resumen

Introducción: hasta el 25% de los pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDCV) debutan con autoinmunidad, la cual guarda relación con la clasificación de Freiburg, que se basa en la citometría de flujo.
Objetivo: determinar la frecuencia y tipo de enfermedades autoinmunes y su asociación con la clasificación de Freiburg en adultos con IDCV.
Material y métodos: se realizó un estudio transversal, analítico y observacional con 33 pacientes pertenecientes a la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias de un hospital de tercer nivel con diagnóstico de IDCV. Se dividieron en tres fenotipos según la clasificación de Freiburg.
Resultados: de los 33 pacientes estudiados, el 66.6% presentó enfermedades autoinmunes, de ellos 19 (86.3%) tuvieron citopenias. El 42.1% se clasificó en el grupo Ia de Freiburg, el 36.8% en el grupo Ib y el 21% en el fenotipo II. En el 36.6% de los pacientes las citopenias autoinmunes fueron la primera manifestación de IDCV, y hasta el 70% de ellos pertenecen al fenotipo Ia de Freiburg (p = 0.086). Los pacientes con citopenias autoinmunes tuvieron un menor porcentaje de células B de memoria con cambio de isotipo (p = 0.018), sin mayor porcentaje de células B CD21^{low} (p = 0.226).
Conclusiones: la clasificación por fenotipos en IDCV permite identificar el perfil del paciente y el tipo de manifestaciones asociadas, lo que es útil para buscar de manera intencionada complicaciones no infecciosas propias de la enfermedad.

Abstract

Introduction: Up to 25% of patients with common variable immunodeficiency (CVID) debut with autoimmunity, which is related to the Freiburg classification, which is based on flow cytometry.
Objective: to determine the frequency and type of autoimmune diseases and their association with the Freiburg classification in adults with CVID.
Material and methods: A cross-sectional, analytical and observational study was carried out with 33 patients belonging to the Primary Immunodeficiency Clinic of a third level hospital, with a diagnosis of CVID. They were divided into 3 phenotypes according to the Freiburg classification.
Results: Of the 33 patients studied, 66.6% presented autoimmune diseases, 19 of them (86.3%) had cytopenia; 42.1% belonged to Freiburg group Ia, 36.8% to Ib and 21% to phenotype II. In 36.6% of the patients, autoimmune cytopenia were the first manifestation of CVID; and up to 70% of them belong to the Freiburg phenotype Ia (p = 0.086). Patients with autoimmune cytopenia had a lower percentage of isotype-switched memory B cells (p = 0.018), no higher percentage of CD21^{low} B cells (p = 0.226).
Conclusions: Classification by CVID phenotypes allows the identification of the patient's profile according to the percentage of memory B cells with isotype change, which is useful to intentionally search for non-infectious complications of the disease.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Clínica de Errores Innatos de la Inmunidad. Ciudad de México, México
[2]Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Laboratorio de Inmunodeficiencias Primarias. Ciudad de México, México.
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Hematología, Clínica de Errores Innatos de la Inmunidad. Ciudad de México, México
[4]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Reumatología, Clínica de Errores Innatos de la Inmunidad. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-1621-6976[a], 0000-0002-6309-5663[b], 0000-0002-3290-8705[c], 0000-0001-5785-6924[d], 0000-0001-8510-3030[e], 0000-0002-7186-1372[f]

Palabras clave
Inmunodeficiencia Variable Común
Enfermedades Autoinmunes
Autoinmunidad
Inmunodeficiencias Primarias
Freiburg

Keywords
Common Variable Immunodeficiency
Autoimmune Diseases
Autoimmunity
Primary Immunodeficiencies
Freiburg

Fecha de recibido: 02/01/2023

Fecha de aceptado: 08/05/2023

Comunicación con:
Patricia María O'Farrill Romanillos
dra.patyofarrill@gmail.com
55 5627 6900, extensión 21546

Cómo citar este artículo: Herrera-Sánchez DA, López-Moreno NV, Berrón-Ruiz L *et al.* Autoinmunidad y clasificación de Freiburg en pacientes con inmunodeficiencia común variable. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S484-91. doi: 10.5281/zenodo.8319786

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es un error innato de la inmunidad, que suele ser más frecuente en adultos. Comprende un grupo de desórdenes heterogéneos que se caracterizan por defectos de anticuerpos ocasionados por diferentes mutaciones genéticas.[1]

El aspecto *variable* de la enfermedad se refiere a que puede presentarse a través de diferentes manifestaciones clínicas. En el 50% de los pacientes se desarrollará o detectará la enfermedad por las complicaciones de tipo no infecciosas, así como por el incremento de la susceptibilidad a infecciones.[1,2,3]

De las complicaciones no infecciosas las enfermedades autoinmunes son las más frecuentes y se presentan en un 20 a 30% de los pacientes con IDCV. Existen tres patrones de presentación: *enfermedades autoinmunes órgano-específicas*, como la enfermedad de Graves; *enfermedades de tipo sistémico*, como el lupus eritematoso sistémico y, por último, las *citopenias autoinmunes*, como la púrpura trombocitopénica inmune.[3,4]

El patrón más común es el de las citopenias autoinmunes, de las que la púrpura trombocitopénica inmune es la más frecuente, seguida por la anemia hemolítica autoinmune y el síndrome de Evans. El 25% de los pacientes pueden debutar con citopenia autoinmune y su presencia está asociada a otras complicaciones no infecciosas como granulomas y linfoproliferación.[5,6]

Las enfermedades autoinmunes guardan relación estrecha con la clasificación de Freiburg que permite una vigilancia personalizada de los pacientes acorde a la clasificación obtenida. Las complicaciones no infecciosas de la IDCV afectan diversos órganos y sistemas, y representan un desafío clínico importante que requiere del manejo integral por diversos especialistas.[7]

La IDCV forma parte del grupo de los *defectos predominantemente de anticuerpos*, por lo que la atención se centra naturalmente en el análisis de células B y sus compartimientos. La célula B de memoria con cambio de isotipo se encuentra disminuida y esta anomalía se presenta hasta en el 75% de los pacientes con IDCV.[8] Las clasificaciones basadas en la subpoblación de células B ayudan a definir subcategorías, ya que los pacientes pueden presentar cantidades variables de células B totales y frecuencias reducidas de células B de memoria con cambio de isotipo y células plasmáticas (PC) que se correlacionan con las manifestaciones clínicas.[7,9]

El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia y tipo de enfermedades autoinmunes y su asociación con la clasificación de Freiburg en adultos con IDCV.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, analítico y observacional que incluyó a 33 pacientes, pertenecientes a la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias de un hospital de tercer nivel, con diagnóstico de IDCV según los criterios de la Sociedad Europea de Registro de Inmunodeficiencias (ESID) y del Consenso Internacional de Inmunodeficiencia Común Variable.[7,9]

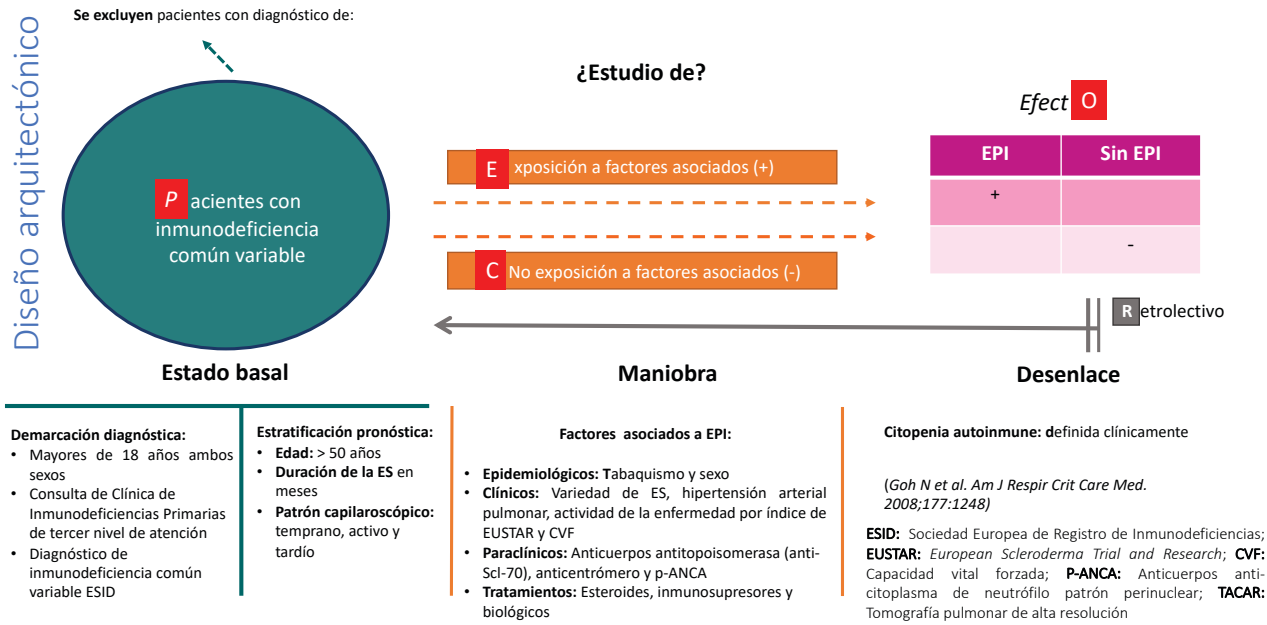
Se realizó una revisión de expedientes, de los cuales se recabó la siguiente información: edad de inicio de síntomas, edad actual, historial de infecciones, comorbilidades, tiempo de tratamiento con gammaglobulina, biometría hemática, inmunoglobulinas séricas, subpoblaciones de linfocitos B CD19+, CD27+ IgM+ IgD+ (células B sin cambio de isotipo), CD19+ CD27+ IgD- (células B de memoria con cambio de isotipo), CD19+ CD38+ $CD21^{low}$ (células B $CD21^{low}$) y linfocitos T CD4+ CD45+ RO (células T CD4+ de memoria), CD4+CD45+RA (células T CD4+ vírgenes), ultrasonido de abdomen superior y valoraciones por médico especialista en hematología y reumatología. Se excluyó un paciente por no contar con reporte de subpoblaciones de linfocitos B y T (figura 1).

Se utilizó la clasificación de Freiburg, que divide a los pacientes con IDCV en tres grupos de acuerdo con las células B de memoria con cambio de isotipo: *grupo Ia*: < 0.4% de células CD19+ CD27+ IgD- IgM- y > 20% de células $CD21^{low}$; *grupo Ib*: con < 0.4% de células B de memoria con cambio de isotipo y < 20% de células B $CD21^{low}$, y *grupo II*: pacientes con > 0.4% de células B de memoria con cambio de isotipo.[7]

Se realizó el análisis estadístico con el programa informático SPSS versión 27.0. Se aplicaron pruebas de normalidad para establecer en variables cuantitativas el tipo de distribución, con uso de la prueba de Shapiro, al ser una muestra < 50 pacientes. El análisis descriptivo se hizo acorde al tipo de variable a analizar, por ejemplo en variables cuantitativas de distribución libre se usó mediana y rangos, en las de distribución normal se empleó media y desviación estándar y en las cualitativas, frecuencias y porcentajes. Para el análisis bivariado se utilizó prueba de Chi cuadrada y Kruskal-Wallis de acuerdo con el tipo de variable. Se consideró una *p* significativa aquella con valor < 0.05.

Este trabajo se realizó acorde a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y de acuerdo con los principios bioéticos contenidos en el informe Belmont: respeto beneficencia y justicia. De acuerdo con los lineamientos vigentes

Figura 1 Citopenias autoinmunes y la clasificación de Freiburg en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable



Se describe el estado basal, maniobra y desenlace del estudio transversal

en la Ley General de Salud en materia de investigación, contenidos en el Artículo 17, se considera sin riesgo ya que se trató únicamente de una revisión de expedientes.

Este proyecto fue sometido y aprobado por el Comité de Ética y de Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. (R-2020-3601-243)

Resultados

Se analizaron los resultados de 33 pacientes. De los cuales 63.6% eran mujeres, con mediana de edad al diagnóstico de 29 años (cuadro I).

La mediana de inmunoglobulinas al momento del diagnóstico fue de 225.15 mg/dL de IgG, IgA: 28.8 mg/dL y IgM: 49.6 mg/dL.

La citometría de flujo reflejó que la mediana de células B totales CD19+ fue de 220 células/mm3, de las cuales el 2% de las células B sin cambio de isotipo, el 1% de las células B con cambio de isotipo y 11% de células CD21^{low}.

Con base en estos resultados se clasificó a cada paciente de acuerdo con el fenotipo de Freiburg: 22 pacientes fueron del grupo I (66.6%), de los cuales 10 fueron Ia (30.3%) y 12 fueron Ib (36.3%), y 11 pacientes fueron del grupo II (33.3%). Se describen las comorbilidades encontradas en cada grupo en las figuras 2, 3 y 4.

La presencia de enfermedades autoinmunes se documentó en 22 pacientes y en 19 pacientes (86.3%), citopenias autoinmunes.

La trombocitopenia autoinmune primaria fue la citopenia más común, la cual se encontró en 19 pacientes (57.5%), en segundo lugar, la anemia hemolítica autoinmune en 3 pacientes (9.1%), seguidos de neutropenia cíclica autoinmune en 1 paciente (3%) y síndrome de Evans en 1 (3%) más.

De los 19 pacientes con trombocitopenia autoinmune, 8 de ellos (40%) se clasificaron como grupo Ia de la clasificación Freiburg, 7 (35%) como Ib y 4 (18.1%) como grupo II.

Las citopenias autoinmunes fueron la primera manifestación clínica en 36.3% de los pacientes, y en 21.2% se presentaron después del diagnóstico. De los 19 pacientes con citopenias autoinmunes, el 42.1% pertenecen al grupo Ia de la clasificación de Freiburg, 36.8% del grupo Ib y 21% del grupo II (figura 3).

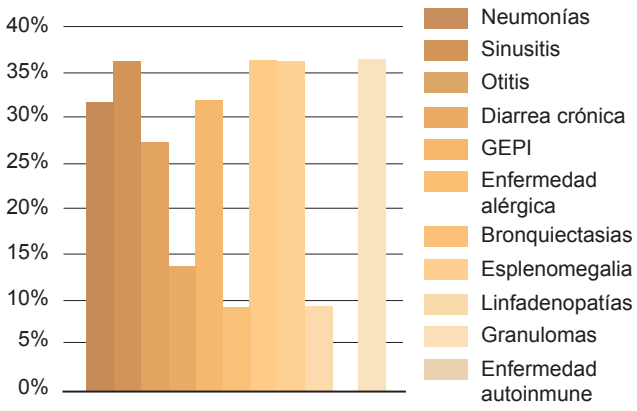
Otras enfermedades autoinmunes reportadas fueron: enfermedad celiaca 4 (12.1%) hipoparatiroidismo autoinmune 1 (3%), artritis 1 (3%) y síndrome antifosfolípidos 1 (3%).

Cuadro I Características generales de la población

Variable	*n* = 33
Edad al diagnóstico[b]	29 (4-86)
Sexo[a]	Masculino = 12 (36.4%) Femenino = 21 (63.6%)
Comorbilidades	
Bronquiectasias[a]	26 (78.7%)
Rinosinusitis crónica[a]	25 (75.5%)
Gastronteritis infecciosa[a]	23 (69.6%)
Esplenomegalia[a]	21 (63.6%)
Neumonía[a]	20 (60.6%)
Otitis[a]	19 (57.5%)
Diarrea crónica[a]	18 (54.5%)
Enfermedades alérgicas[a]	14 (42.4%)
Linfadenopatías[a]	5 (15%)
Granulomasa	4 (12.1%)
Enfermedades autoinmunes[a]	22 (66.6%)
Citopenias autoinmunes[a]	19 (57.5%)
Trombocitopenia inmune[a]	19 (57.5%)
Anemia hemolítica autoinmune[a]	3 (9.1%)
Neutropenia autoinmune[a]	1 (3%)
Síndrome de Evans[a]	1 (3%)
Clasificación de Freiburg	
Ia[a]	10 (30.3%)
Ib[a]	12 (36.3%)
II[a]	10 (30.3%)
Mortalidad[a]	7 (21.2%)

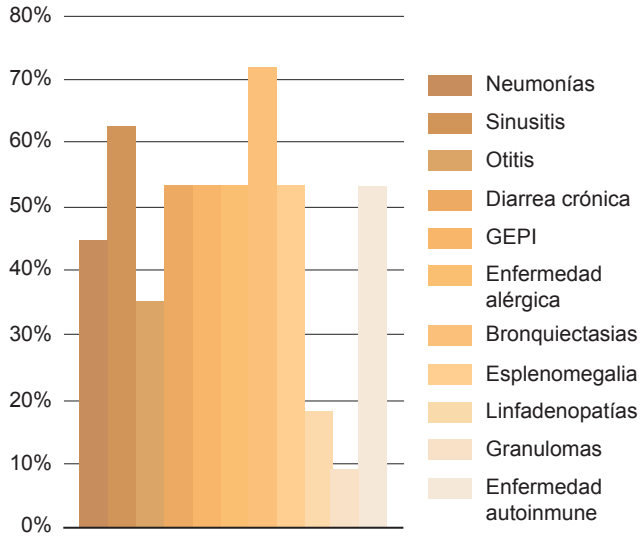
*Se utilizaron las pruebas de acuerdo con la variable de estudio:
[a]Frecuencias, porcentajes
[b]Mediana, rangos
Prueba de normalidad: Shapiro

Figura 2 Comorbilidades de los pacientes en grupo Ia de la clasificación de Freiburg



La clasificación de Freiburg es aquella que cuenta con < 0.4% de células CD19+ CD27+ IgD- IgM- y > 20% de células CD21^{low}, se muestran las comorbilidades asociadas a este grupo
GEPI: Infección gastrointestinal

Figura 4 Comorbilidades y fenotipo de Freiburg II



La Clasificación II de Freiburg es aquella que cuenta con > 0.4% de células B de memoria con cambio de isotipo, se muestran las comorbilidades asociadas a este grupo
GEPI: Infección gastrointestinal

De todos los pacientes estudiados en 21 se documentó esplenomegalia por ultrasonido, de los cuales 14 se clasificaron en el grupo I de Freiburg, 8 (38%) en el grupo Ia y 6 (28.5%) en el grupo Ib, mientras que 7 pacientes (33.3%) se clasificaron en el grupo II (cuadro II).

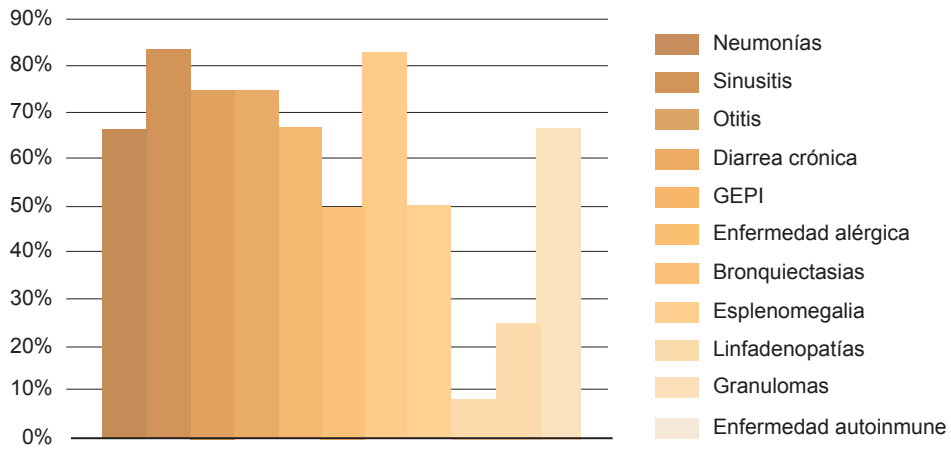
Durante el periodo de seguimiento se documentó la muerte de 7 pacientes (21.2%) con una tasa de mortalidad de 4.7%. Asimismo, 2 (28.5%) pacientes fallecieron por choque séptico secundario a neumonía adquirida en la comunidad, 2 (28.5%) por suicidio secundario a trastorno depresivo mayor, 1 (14.2%) por choque séptico secundario a neumonía asociada a cuidados de la salud, 1 (14.2%) por sangrado de tubo digestivo bajo secundario a linfoma de células B no Hodgkin en íleon y 1 (14.2%) por sangrado de tubo digestivo alto de origen variceal secundario a hiperplasia nodular regenerativa.

De los 7 pacientes que fallecieron 4 (57%) pertenecían al grupo Ia de la clasificación de Freiburg, I (14.2%) al grupo Ib y 2 (28.5%) al grupo II.

Las causas de muerte se asociaron, indirectamente, en el 71% de los casos a la presencia de autoinmunidad y al tratamiento utilizado, y solo el 29% de los pacientes tuvieron otras causas de muerte no relacionadas.

Al realizarse un análisis bivariado tratando de identificar si existía mayor asociación entre citopenias autoinmunes y

Figura 3 Comorbilidades de los pacientes en grupo Ib de la clasificación de Freiburg



La clasificación Ib de Freiburg es aquella que cuenta con < 0.4% de células B de memoria con cambio de isotipo y < 20% de células B CD21^{low} se muestran las comorbilidades asociadas a este grupo
GEPI: Infección gastrointestinal

Cuadro II Características de los pacientes de acuerdo a la Clasificación de Freiburg

Característica	Grupo Ia *n* = 10 *n* (%)	Grupo Ib *n* = 12 *n* (%)	Grupo II *n* = 10 *n* (%)	*p*
Citopenias autoinmunes (sí)[a]	8 (80%)	7 (58.3%)	4 (40%)	0.130
Esplenomegalia (sí)[a]	8 (80%)	6 (50%)	7 (70%)	0.317
Granulomas (sí)[a]	0 (0%)	3 (25%)	1 (10%)	0.202
Otras enfermedades autoinmunes no relacionadas a citopenias (sí)[a]	8 (80%)	8 (66.6%)	6 (60%)	0.466
Linfadenopatías (sí)[a]	1	1	2	0.093
Bronquiectasias (sí)[a]	8 (80%)	10 (83.3%)	8 (80%)	0.819
Edad al diagnóstico[b]	43 (25-57)	36 (20-67)	43 (22-66%)	0.102

*Se dividió a los grupos de acuerdo con los resultados de subpoblaciones de células B, Ia: < 0.4% de células CD19^{+} CD27^{+} IgD^{-} IgM^{-} y > 20% de células CD21^{low}; Ib: < 0.4% de células B de memoria con cambio de isotipo y < 20% de células B CD21^{low}, II: > 0.4% de células B de memoria con cambio de isotipo
[a]Frecuencias, porcentajes, Chi cuadrada de asociación lineal por lineal
[b]Mediana, rangos, Kruskal-Wallis

el grupo de pacientes con clasificación Ia de Freiburg, se encontró una $p = 0.086$; en relación con la presencia de granulomas asociada con este grupo no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.149$).

Respecto a los pacientes del grupo Ib, tampoco se encontró mayor predisposición a esplenomegalia ($p = 0.082$), ni a la presencia de granulomas ($p = 0.067$), menos en cuanto a citopenias autoinmunes ($p = 0.803$).

Al evaluar el grupo de pacientes con citopenias autoinmunes se encontró que tenían menor porcentaje de células B de memoria con cambio de isotipo ($p = 0.018$), pero sin mayor porcentaje en células B CD 21^{low} ($p = 0.226$).

Discusión

En este estudio encontramos que el grupo Ib, de acuerdo con la clasificación de Freiburg, fue el más común para pacientes con IDCV y que en el grupo Ia se presentó mayor frecuencia de citopenias autoinmunes, esplenomegalia y otras enfermedades autoinmunes, como el síndrome antifosfolípidos, lo cual similar a lo reportado en la literatura.

Las clasificaciones por fenotipos en IDCV se han realizado en un intento por determinar el perfil de estos pacientes respecto a la clasificación de Freiburg, y tienen como objetivo identificar el tipo de complicaciones que los pacientes pueden presentar.

Los pacientes con fenotipo Ia, son los que presentan mayor porcentaje de esplenomegalia, citopenias autoinmunes y granulomas, lo que está en relación con la disregulación inmune asociada.[11]

La autoinmunidad es una de las manifestaciones no infecciosas más comunes en IDCV, hasta el 66% de nuestros pacientes con IDCV presentaban enfermedades autoinmunes, comparado con el 25-30% según lo reportado a nivel internacional.[12] Además, se documentó que hasta un tercio de los ellos debutaron con autoinmunidad (36.3%), lo cual es importante resaltar, ya que se ha observado que las citopenias autoinmunes, incluyendo el síndrome de Evans, pueden ser la presentación inicial en un grupo de pacientes con IDCV.[13] En una cohorte realizada por Gathmann *et al.* en 2212 pacientes con IDCV, se documentó que de los 261 pacientes con autoinmunidad, 49% debutaron con la misma, previa al diagnóstico de IDCV.[14]

La trombocitopenia autoinmune fue el fenómeno más frecuente, incluso mayor al reportado a nivel mundial (7.4-19% frente a 57.5%).[12] En un estudio realizado por Mormile *et al.* en 2021, en Italia, en una cohorte de 95 pacientes con IDCV se encontró que el 17.8% presentaba citopenias autoinmunes y que la trombocitopenia inmune fue la más común, presente en el 10.5% de los pacientes.[13]

En cuanto a la prevalencia de anemia hemolítica autoinmune (AHA), también hubo mayor frecuencia en nuestra población, con un 9.1% de los pacientes, en comparación con lo reportado a nivel internacional, que es de 1-5%. En el estudio realizado por Feuille *et al.* del Registro de Estados Unidos de América y Canadá sobre Inmunodeficiencias (USIDNET), se documentó la presencia de AHA en 4.5% de 990 pacientes con IDCV.[15]

Respecto a los grupos de acuerdo con la clasificación de Freiburg, el más asociado a citopenias autoinmunes fue el Ia, con 42% de los casos, seguido del Ib con 36%.[15,16]

La neutropenia autoinmune se documentó solo en el 3% de nuestros pacientes. A nivel internacional se ha documentado que el 1-4% de los pacientes con IDCV presenta neutropenia;[12] e incluso, en un estudio en Irán llevado a cabo por Ghorbani *et al.* se documentó hasta en el 8.1% de los pacientes, sin embargo se incluyeron todos los pacientes con IDCV y neutropenia, independientemente de la causa, por lo que no se especifica si se trataba de etiología autoinmune.[16,17]

De los tratamientos empleados para las citopenias autoinmunes, en el 10% de los pacientes se utilizó un agonista de receptor de trombopoyetina, en el resto se utilizaron esteroides sistémicos y otros inmunosupresores, como la azatioprina.[18,19]

En cuanto a las enfermedades autoinmunes sistémicas se ha documentado la existencia de pacientes con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet y psoriasis; sin embargo, la más frecuente ha sido la artritis inflamatoria, juvenil y del adulto, presente hasta en el 3% de los casos. En nuestro grupo de pacientes solo se documentó en un paciente, así como otro más con síndrome antifosfolípido.[20,21]

Con respecto a las enfermedades autoinmunes órgano-específicas, en el registro de 2700 pacientes con IDCV de ESID se documentó que el hipotiroidismo fue la más común, presente en el 3.5% de los pacientes, aunque en nuestro grupo solo se documentó un caso de hipoparatiroidismo autoinmune.[22,23]

En un estudio de cohorte en Italia, realizado por Mormile *et al.*, en 95 pacientes con IDCV se documentó presencia en el 11.5% de los pacientes de un fenotipo similar al de artritis reumatoide.[10,11,12]

En cuanto a los trastornos linfoproliferativos, en este estudio se reporta un 20% más de prevalencia de pacientes con esplenomegalia que en Europa (63.6% frente a 40.5%). Las linfadenopatías se reportaron en menor medida (15% frente a 26.2%).[22,23,24]

Con respecto a la esplenomegalia, de acuerdo con lo reportado existe variabilidad de la presentación de esta complicación no infecciosa en pacientes con IDCV; por ejemplo, en la cohorte de pacientes de Cunningham *et al.*, de los 623 pacientes se documentó esplenomegalia en el 20.9%, y en la de Chapel *et al.*, de los 334 pacientes se encontró en el 30%. Con respecto a nuestra cohorte de pacientes adultos con IDCV se documentó una prevalencia más alta (65.6% de los pacientes), de los que el 38% de ellos pertenecían al grupo Ia de Freiburg y el 28% al grupo Ib.[17,18,19]

En relación con la presencia de granulomas como complicaciones no infecciosas en pacientes con IDCV, se ha observado en las cohortes de pacientes con esta inmunodeficiencia en el 8-20% de los mismos, mientras que en la cohorte reportada por Farmer *et al.* de los 205 pacientes se documentó en el 20% y es la que ha presentado mayor prevalencia; en nuestro grupo de pacientes se encontró en solo el 12.5% de los mismos.[18,19,20]

La mayoría de los pacientes (63.6%) superan los niveles normales de expresión de células B $CD21^{low}$ (valor normal 1.1-6.9%). De manera especial, los pacientes del grupo Ia de la clasificación Freiburg ya que presentan, de acuerdo con dicha clasificación, > 20% de estas células. Es importante destacar que este subtipo de células B usualmente están enriquecidas con clonas autorreactivas y pueden

predecir el desarrollo de citopenias autoinmunes y esplenomegalia en pacientes pertenecientes a este fenotipo de Freiburg.[21,22,23,24]

En cuanto a la mortalidad en este grupo de pacientes fue de 21.2%, en comparación con lo reportado en otras cohortes de pacientes con IDCV, donde se ha documentado mortalidad del 15%, generalmente asociada a complicaciones no infecciosas como en nuestro grupo, que se presentaron en 57% de los casos.[25,26,27,28]

Las limitaciones de nuestro trabajo fueron el tipo de estudio, ya que al ser una encuesta transversal y obtenerse los datos del expediente clínico, impide tener datos homogéneos.

Otra limitante es el tamaño de muestra, que es pequeño; sin embargo, estas enfermedades tienen prevalencias bajas y se han catalogado como enfermedades raras, lo que impide realizar, incluso, cálculos de tamaño de muestra.

Conclusiones

El fenotipo la de Freiburg, en pacientes con IDCV, se asocia con la presencia de citopenias autoinmunes e incluso esplenomegalia, lo que es reflejo de la disregulación inmune, identificado a través de la presencia de mayor porcentaje de células B CD21^{low}, consideradas como autorreactivas. Es importante, por lo tanto, identificar estas complicaciones no infecciosas, debido a que son las que se asocian a mayor morbi-mortalidad, pues hasta un tercio de nuestros pacientes fallecieron por las mismas.

Durante el diagnóstico de citopenias autoinmunes debe considerarse la coexistencia de inmunodeficiencia, porque estas pueden presentarse como la primera manifestación de los errores innatos de la inmunidad, especialmente de los humorales o los asociados a la disregulación inmunológica.

Agradecimientos

A la Dra. Nora Hilda Segura Méndez por imaginar y hacer realidad la Clínica Multidisciplinaria de Inmunodeficiencias.

A los pacientes que participaron en este proyecto y que han regalado su tiempo y compromiso a favor de otros pacientes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;123(5):454–460. doi: 10.1016/j.anai.2019.07.014.
2. Gereige JD, Maglione PJ. Current Understanding and Recent Developments in Common Variable Immunodeficiency Associated Autoimmunity. Front. Immunol. 2019;10:2753. doi: 10.3389/fimmu.2019.02753
3. O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, Hernández-Fernandez C, López-Rocha EG. Inmunodeficiencia común variable en adultos. Rev Alerg Mex. 2017;64(4):452-462. doi: 10.29262/ram.v64i4.323.
4. Lenti MV, Savioli J, Achilli G, Di Sabatino A. Autoiimune diseases associated with Common variable immunodeficiency. Pediatr Allergy Immunol.2020;31(26):60-62. doi: https://doi.org/10.1111/pai.13339
5. O'Farrill-Romanillos PM, Campos-Romero F, Mendoza-Reyna L, Amaya-Mejía A, Galindo-Pacheco L, González-Virla B, et al. Enfermedades hematológicas autoinmunes en adultos con Inmunodeficiencia común variable. Revista Alergia México. 2012;59(4):187-191
6. Lee KT, Gereige JD, Maglione PJ. State of art diagnostic evaluation of common variable immunodeficiency. Ann Allergy Astha Immunol. 2021;127:19-27. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.005
7. Gupta S, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Common variable immunodeficiency and associated complications. Chest 2019; 156(3):579-593. doi: 10.1016/j.chest.2019.05.009.
8. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. Blood. 2008;111(1):77-85. doi: 10.1182/blood-2007-06-091744.
9. Bonilla F, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho B, Cunningham-Rundles C, Teresa de la Morena M, et al. International Concensus document (ICON): Commmon variable immunodeficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(1):38-59. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.025.
10. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(6):1763-1770. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004.
11. Mormile I, Punziano A, Riolo CA, Granata F, William M, de Paulis A, et al. Common variable Immunodeficiency and autoinmune diseases: a retrospective study of 95 adult patients in a single terciary care center. Font Immunol. 2021;12:652487. doi: 10.3389/fimmu.2021.652487.
12. Ho H, Cunningham-Rundles C. Non-infectious complications of common variable Immunodeficiency: updated clinical spectrum, sequelae, and insights to pathogenesis. Front. Immunol. 2020;11:149. doi: 10.3389/fimmu.2020.00149
13. Chawla S, Barman P, Tyagi R, Jindal AK, Sharma S, Rawat

A, et al. Autoimmune cytopenias in Common variable Immunodeficiency are a diagnostic and therapeutic conundrum: an update. Front Immunol. 2022.13:869466. doi:10.3389/fimmu.2022.869466.

14. Gathmann B, Mahlaoui N, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Shulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(1):116-26. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077.
15. Bucciol G, Petrone A, Putti MC. Efficacy of mycophenolate on lung disease and autoimmunity in children with immunodeficiency. Pediatr Pulmonol. 2017;52(10):E73-E76. doi:10.1002/ppul.23757.
16. Podjasek JC, Abraham RS. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. Fron Immunol. 2012;3(189). doi:10.3389/fimmu.2012.00189.
17. Feuille EJ, Anooshiravani N, Sullivan KE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C. Autoimmune cytopenias and associated conditions in CVID: a report from the USIDNET Registry. J Clin Immunol. 2018;38(1):28-34. doi:10.1007/s10875-017-0456-9.
18. Ghorbani M, Fekrvand S, Shahkarami S, Yazdani R, Sohani M, Shaghaghi M, et al. The Evaluation of Neutropenia in Common Variable Immune Deficiency Patients. Expert Rev Clin Immunol. 2019;15(11):1225–33. doi: 10.1080/1744666X.2020.1677154
19. Romberg N, Le Coz C, Glauzy S, Schickel JN, Trofa M, Nolan BE, et al. CVID patients with autoimmune cytopenias exhibit hyperplastic yet inefficient germinal center responsers. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(1):258-265. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.012.
20. Gereige JD, Maglione PJ. Current understanding and recent developments in Common variable Immunodeficiency associated autoimmunity. Front Immunol. 2019;10:2753. doi: 10.3389/fimmu.2019.02753.
21. Berrón-Ruiz L, O'Farrill-Romanillos PM, López-Herrera G, Vivas-Rosales IJ. Inmunodeficiencia común variable y su asociación con defectos en células B de memoria. Rev Alerg Mex. 2018;65(2):171-177.
22. Ballow M, Sánchez-Ramón S, Walter JE. Secondary immunodeficiency and primary immunodeficiency crossovers:hematological malignancies and autoimmune diseases. Front Immunol. 2022;13:928062. doi: 10.3389/fimmu.2022.928062.
23. Berrón-Ruiz L. Autoimmune diseases in patients with common variable immunodeficiency. Rev Alerg Mex.2021;6(1):48-64. doi: 10.29262/ram.v68i1.894.
24. Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity—an inconvenient truth. Autoimmun Rev. 2014;13(8):858-64. doi: 10.1016/jautrev.2014.04.006.
25. Rizvi FS, Zainaldain H, Rafiemanesh H, Jamee M, Hossein-Khannazer N, Hamedifar H, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: A systematic review and metaanalysis. Expert Review of Clinical Immunology. 2020;16(12):1227-1235. doi: 10.1080/1744666X.2021.1850272
26. Guevara-Hoyer K, Vasconcelos J, Marques L, Fernandes AA, Ochoa-Grullon J, Marinho A, et al. Variable immunodeficiency study: evaluation of two European cohorts within a variety of clinical phenotyoes.Immunology letters. 2020;223:78-88. doi: 10.1016/j.imlet.2020.03.006
27. Arshi S, Nabavi M, Bemanian MH, Shakeri R, Taghvaei B, Ghalebaghi B, et al. Phenotyping and follow up forty-seven Iranian patients with Common variable Immunodeficiency. Allergol Immunopathol. 2016;44(3):226-231. doi: 10.1016/j.aller.2015.04.005
28. Azizi G, Abolhassani H, Kiaee F, Tavakolinia N, Rafiemanesh H, Yazdani R, et al. Autoimmunity and its association with regulatory T cells and B cell subsets in patients with common variable immunodeficiency. Allergol Immunopathol. 2018;46(2):127-135. doi:10.1016/j.aller.2017.04.004.

Casos clínicos
Vol. 61
Supl. 3

Meningoencefalitis por *Fusarium* en puerperio tardío: reporte de caso

Fusarium meningoencephalitis in the late puerperium: A case report

Armando Abraham de Pablos-Leal[1a], Viridiana Morales-Guzmán[2b], Gerardo Daniel Loza-Magallanes[2c], María Teresa Berumen-Murra[3d], Ricardo Emmanuel Martínez-Ramírez[2e], Perla Marisol Jiménez-Colunga[2f], Dinael Beltrán-Santiago[4g]

Resumen

Introducción: la infección por *Fusarium* en el sistema nervioso central es una patología rara, reportada generalmente en pacientes con neoplasias hematológicas.
Caso clínico: se presenta una paciente con meningoencefalitis por *Fusarium* durante el periodo de puerperio tardío. El síntoma principal de la paciente fue cefalea holocraneana con baja respuesta a analgésicos, agregándose disartria y visión borrosa. De manera inicial, se catalogó como meningitis aséptica por ausencia de aislamiento bacteriano, no obstante, a las 8 semanas posterior al inicio del cuadro se obtuvo desarrollo de *Fusarium* en los cultivos de líquido cefalorraquídeo. Se estableció tratamiento dirigido con anfotericina liposomal y voriconazol, con mejoría parcial en un inicio; sin embargo, la paciente a las 16 semanas desde el inicio del cuadro clínico presentó deterioro súbito del estado de alerta, se evidenció zona isquémica en el lóbulo occipital por estudio de imagen, lo que rápidamente llevó a la paciente a un desenlace fatal.
Conclusión: a pesar de que en los últimos años la infección por *Fusarium spp.* se ha detectado con mayor frecuencia en la población, el tratamiento aún no se encuentra bien establecido ocasionando que sea un reto el manejo en sistema nervioso central.

Abstract

Background: *Fusarium* infection in the central nervous system is a rare pathology generally reported in patients with hematological malignancies.
Clincal case: A patient with *Fusarium* meningoencephalitis during the late postpartum period is presented. The patient's main symptom was holocranial headache with poor response to analgesics, adding dysarthria and blurred vision. Initially, it was classified as aseptic meningitis due to the absence of bacterial isolation, however, 8 weeks after the onset of the symptoms, *Fusarium* development was obtained in cerebrospinal fluid cultures. Targeted treatment with liposomal amphotericin and voriconazole was established, with partial improvement at first; however, at 16 weeks from the onset of the clinical picture, the patient presented sudden deterioration of alertness, an ischemic area was found in the occipital lobe by imaging study, which quickly led the patient to a fatal outcome.
Conclusion: Despite the fact that in recent years *Fusarium spp.* infection has been detected more frequently in the population, the treatment is still not well established, making management of the central nervous system a challenge.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 71, Servicio de Infectología. Torreón, Coahuila, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 71, Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos. Torreón, Coahuila, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 71, Servicio de Medicina Interna. Torreón, Coahuila, México
[4]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 1, Servicio de Infectología. Durango, Durango, México

ORCID: 0000-0001-8604-0975[a], 0000-0003-4353-7644[b], 0000-0002-0364-4843[c], 0000-0002-9520-2961[d], 0000-0002-3585-1783[e], 0000-0002-8636-8927[f], 0000-0002-8421-692X[g]

Palabras clave	Keywords
Fusarium	*Fusarium*
Periodo postparto	Postpartum period
Infección de sistema nervioso central	Central Nervous System Infections

Fecha de recibido: 09/01/2023 **Fecha de aceptado**: 13/03/2023

Comunicación con:
Armando Abraham de Pablos
armandodepale@gmail.com
871 729 0800, extensión 41701

Cómo citar este artículo: de Pablos-Leal AA, Morales-Guzmán V, Loza-Magallanes GD *et al.* Meningoencefalitis por *Fusarium* en puerperio tardío: reporte de caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S492-6. doi: 10.5281/zenodo.8319765

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

Existen en la literatura aproximadamente 16 casos reportados de *Fusarium* en sistema nervioso central, la mayor parte se ha descrito en pacientes con neoplasias hematológicas.[1,2,3] Las características principales fueron pacientes en estado de inmunosupresión con fusariosis diseminada afectando dos o más órganos, de forma más común en piel y pulmones, con posterior afectación a nivel de sistema nervioso central a manera de abscesos cerebrales o meningoencefalitis fúngica por *Fusarium spp*.[4,5,6] Se ha reportado una elevada tasa de mortalidad en estos pacientes.[5,7,8]

En este caso presentamos una paciente con meningoencefalitis por *Fusarium spp* que inició los síntomas durante el puerperio tardío.

Caso clínico

Mujer de 31 años sin comorbilidades, con antecedente de cesárea con anestesia espinal, quien 15 días después del procedimiento comenzó con cefalea holocraneana de tipo punzante, intensa, de inicio gradual, sin irradiaciones ni acompañantes, sin mejoría con la administración de analgésicos. Después de cinco semanas, la paciente presentó visión borrosa y disartria por lo que acude al servicio de urgencias y se ingresa con diagnóstico de probable meningitis. Se reportó estudio de líquido cefalorraquídeo con pleocitosis a expensas de polimorfonucleares (290 células con 69% neutrófilos y 31% monocitos), con hipoglucorraquia (glucosa 30 mg/dL) y proteínas de 100 mg/dL. Se realizó tinción de Gram, BAAR y tinta china, todos con resultado negativo, asimismo se realizaron cultivos para bacterias sin presentar desarrollo. Se inició tratamiento empírico con vancomicina, ceftriaxona, ampicilina y fluconazol durante 21 días; sin embargo, la evolución fue tórpida. Se decidió ampliar el estudio con reacción de cadena de la polimerasa (RT-PCR) de líquido cefalorraquídeo para virus, bacterias y hongos, así como RT-PCR (GeneXpert) para tuberculosis, con reporte negativo para todos los estudios. Por último, debido a que habitaba en zona endémica, se realizó medición de anticuerpos contra *Coccidioides spp*, de igual manera negativos.

Después de ocho semanas del cuadro inicial, la paciente presentó deterioro neurológico con disminución del estado de alerta que ameritó manejo avanzado de la vía aérea. Debido a lo anterior se realizó un estudio de imagen que evidenció hidrocefalia e hipertensión intracraneana, por lo que se colocó ventriculostomía de urgencia. Un segundo estudio de líquido cefalorraquídeo reportó aumento de pleocitosis (1906 células), lactato elevado (10.2), aumento de proteínas (323 mg/dL) y glucosa de 24 mg/dL.

Se solicitó valoración al servicio de infectología. Durante la evaluación, la paciente se encontraba bajo sedación con una escala de RASS de -4, con soporte ventilatorio y dependiente de aminas vasoactivas para mantener presión arterial media > 65 mmHg. Aunque la exploración neurológica no fue completamente valorable por el estado de sedación, se pudieron evaluar los reflejos fotomotor y consensual, los cuales se encontraban presentes, no había rigidez de nuca ni posturas anormales. En la valoración también se observó drenaje por ventriculostomía funcional.

Debido a la evolución subaguda de la paciente, los hallazgos de líquido cefalorraquídeo, el aumento de lactato y la pobre respuesta a los antibióticos previamente administrados, se sospechó de neuroinfección por agentes como micobacterias u hongos. Considerando lo anterior, se aumentó cobertura con carbapenémico, linezolid y moxifloxacino, que cubren micobacterias, así como voriconazol intravenoso, como antifúngico. Posterior al ajuste de medicamentos la paciente evolucionó con mejoría clínica, por lo que se realizó ventana neurológica y se decidió extubación.

Diagnósticos diferenciales

Meningoencefalitis bacteriana

Por el cuadro clínico de la paciente, en primera instancia, se podría pensar en una meningitis de etiología bacteriana, ya que es de las causas más frecuentes de infección del sistema nervioso central (SNC), no obstante, la presentación no fue habitual y no se tuvo la respuesta esperada con el tratamiento. El único antecedente de la paciente fue el procedimiento quirúrgico presentado tres semanas previas al inicio del cuadro clínico, y, por lo general, este tipo de etiologías se presentan de manera aguda después de la intervención quirúrgica. De igual manera, la celularidad presentada en el estudio de líquido cefalorraquídeo mostraba predominio de polimorfonucleares con hipoglucorraquia, lo cual orientaba de manera inicial a esta etiología. Sin embargo, ya que en el estudio microbiológico no hubo desarrollo y las RT-PCR para múltiples bacterias no mostraron material genético que replicar, se clasificó el caso como meningitis aséptica.[9]

Meningoencefalitis por micobacterias

El cuadro clínico de la paciente inició con cefalea con una duración de más de 4 semanas, lo que llevó a estudiar el cuadro como subagudo. Uno de los diagnósticos sospechados fue la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, no obstante, el resultado de la RT-PCR de líquido cefalorraquídeo fue negativo. Cabe mencionar que no se puede des-

cartar por completo esta etiología ya que estas infecciones pueden ser paucibacilares y dar un falso negativo.

Existen reportes de otras micobacterias en SNC, sobre todo aquellas de crecimiento rápido, que podrían explicar en este caso la presentación subaguda. En la literatura se han reportado infecciones por *M. abscessus*, así como por *M. chelonae*.[10,11]

Se han reportado artículos en la literatura que sugieren el uso de carbapenémicos en combinación con linezolid y moxifloxacino o claritromicina para el manejo de micobacterias no tuberculosas en SNC. Otro fármaco recomendado para el tratamiento de micobacterias no tuberculosas es la tigeciclina, aunque no se recomienda en infecciones de SNC debido a su poca penetración, por lo que no se incluyó en el esquema.[12,13]

Meningoencefalitis por hongos

La evolución subaguda de la paciente también obligó a estudiar infecciones fúngicas. En reportes de casos ha existido un aumento de la incidencia cada año,[6,14] por lo que se tomó como uno de los diagnósticos diferenciales basado en la temporalidad del cuadro clínico. Si bien la paciente no contaba con algún factor de riesgo relevante, a excepción de su periodo de puerperio, se buscaron e interrogaron intencionalmente factores de riesgo para infecciones por levaduras como *Cándida* y *Cryptococcus*, así como para algunos hongos filamentosos como *Aspergillus, Fusarium* o *Mucormicetos*, como *Mucor* o *Rhizopus*.

Debido a reportes de casos donde se asocia el uso de anestésicos regionales con meningitis subaguda, con aislamiento de *Aspergillus spp*, se inició manejo con voriconazol, considerando la alta posibilidad de alguna infección micótica.[4,5] Aunado a ello, en la búsqueda bibliográfica se encontraron otros agentes causales durante la aplicación de anestesia regional, entre ellos *Exserohilum rostratum*, *Aspergillus fumigatus* y *Exophiala dermatitidis* como contaminantes del medicamento, causando infección en SNC.[15,16] De igual manera se ha reportado sensibilidad a voriconazol por parte de estos agentes, por lo que se continuó con la terapia establecida mientras se obtenía el desarrollo de cultivos.

Diagnóstico

Se solicitó cultivo de hongos en líquido cefalorraquídeo en medio Sabouraud y Mycosel, y se obtuvo desarrollo de un hongo filamentoso (figura 1). Se realizó tinción con azul de lactofenol en las colonias de cultivo, en las que se observaron hifas tabicadas y grupos de macroconidios en forma de canoa, muy sugestivos de *Fusarium spp.* (figura 2). La confirmación diagnóstica e identificación de especie se realizó con sistema MALDI-TOF, con resultado de *Fusarium solani*. Se realizó estudio de susceptibilidades a los antimicóticos por técnica de microdilución en caldo con concentración inhibitoria mínima (CIM) de voriconazol: 2 ug/mL-1 (susceptible) y anfotericina CIM: 4 mg/mL (susceptible).

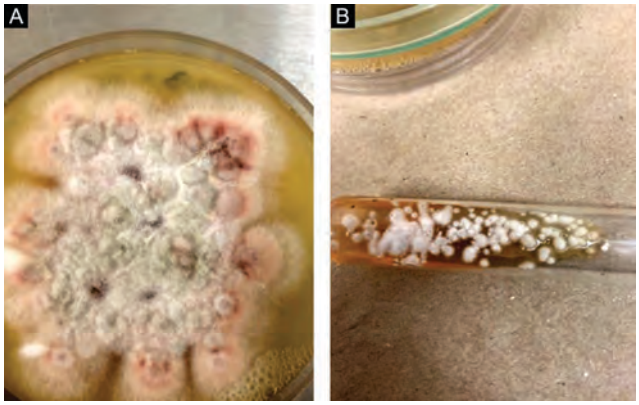


Figura 1 a y b Desarrollo de *Fusarium spp.* de líquido cefalorraquídeo en agares Sabouraud y Mycosel. Se observan colonias vellosas con pigmento asalmonelado

Tratamiento dirigido

Existe evidencia de que el *Fusarium* tiene resistencia intrínseca a equinocandinas (asimismo, no tiene penetración en SNC) y cuenta con diversos mecanismos para adquirir resistencia a varios antifúngicos. Actualmente se ha establecido un esquema dual con anfotericina B liposomal y voriconazol como terapia de primera línea para *Fusarium spp*.[5] Tan pronto como se visualizaron los macro-

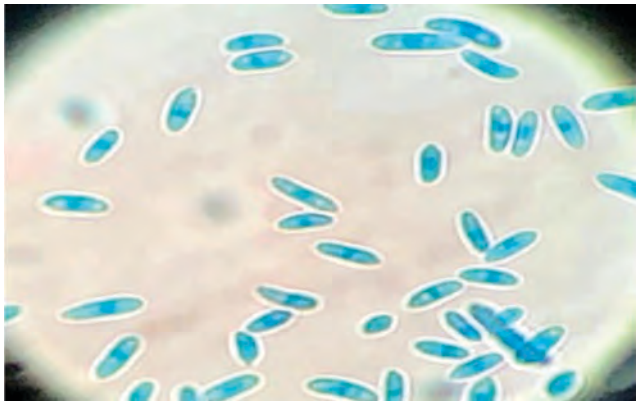


Figura 2 Macroconidios en forma de canoa en crecimiento de cultivo (teñidos con preparación de azul de algodón con lactofenol)

conidios, se agregó anfotericina liposomal de 5 mg/kg cada 24 horas a la terapia con voriconazol a dosis de 4 mg/kg cada 12 horas.

La paciente presentó mejoría clínica con disminución de leucocitosis, no obstante, a las 16 semanas a partir del inicio del cuadro clínico, presentó deterioro súbito del estado de alerta. Se realizó tomografía de encéfalo en la que se reportó una zona hipodensa de bordes irregulares de 66x45 mm, localizada en lado derecho del lóbulo occipital, siendo una imagen sugestiva de isquemia y edema cerebral periférico. En la angiotomografía la paciente presentó datos compatibles con enfermedad multiinfarto y la evolución clínica continuó de manera desfavorable, la defunción ocurrió en las siguientes horas.

Discusión

Aunque se sabe que las infecciones fúngicas invasivas amenazan la vida principalmente de pacientes inmunosuprimidos,[1,3,6,] aquí se presenta el caso de una paciente sin antecedente de inmunosupresión con micosis en SNC.

El *Fusarium* es la segunda causa de infecciones por hongos filamentosos tras el *Aspergillus*. Se han identificado más de 100 especies de *Fusarium*, aunque solo un pequeño porcentaje de estas se han asociado a infección en seres humanos. La especie aislada con mayor frecuencia es *F. solani*, seguida de *F. oxysporum*.[17,18] Las especies de *Fusarium* se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, son importantes patógenos de las plantas y su colonización saprófita del tracto respiratorio y la piel es común. Es un hongo filamentoso hialino que pertenece al grupo de las hialohifomicosis, que se caracteriza por hifas no pigmentadas, septadas, con bifurcaciones generalmente agudas.[8] Tiene gran capacidad para generar esporas endógenas en tejido y sangre, lo que le proporciona facilidad para producir diseminación hematógena causando metástasis a distancia. Se han descrito también micotoxinas fusariales que dañan la barrera epitelial causando necrosis en tejidos. Por ende, el *Fusarium spp.* tiene capacidad de producir angioinvasión, con formación de trombosis, infartos y hemorragia.[5,7]

Las manifestaciones clínicas más comunes por *Fusarium spp.* en pacientes inmunocompetentes son amplias, por ejemplo: onicomicosis, queratitis, endoftalmitis, infecciones cutáneas e infecciones sinopulmonares.[19] Por otro lado, en pacientes inmunocomprometidos, principalmente en pacientes con patologías hematológicas como leucemia aguda y trasplante alogénico de células hematopoyéticas, tiene gran tendencia a causar infección invasiva.[1]

Los casos de fusariosis en SNC se han reportado, generalmente, en pacientes con infección diseminada por vía hematógena, con afección a múltiples órganos y sistemas. Esta se ha documentado en reportes de casos como síndromes clínicos de meningoencefalitis o absceso cerebral. La fusariosis en SNC tiene alta mortalidad, que ha sido reportada hasta en un 60 a 80%.[2,20]

El tratamiento temprano de la enfermedad localizada es importante para prevenir una infección invasiva o diseminada. Las recomendaciones de experto sugieren como inicio de tratamiento para fusariosis diseminada la combinación de anfotericina B liposomal y voriconazol, por lo que se le inició esta terapéutica en la paciente; sin embargo, a diferencia de otros casos de la literatura, la paciente no contaba con infección en otro sistema y la penetración de anfotericina a SNC puede ser limitada.[21]

Dentro de otras opciones terapéuticas que se consideraron se encuentra el posaconazol; sin embargo, en el estudio de Duarte *et al.* este fármaco presentó una concentración mínima inhibitoria elevada. El voriconazol y la anfotericina B son los que exhibieron mejor actividad contra *Fusarium spp.*, mientras que el itraconazol, posaconazol y fluconazol tuvieron actividad nula contra este microorganismo, por lo que se siguió la recomendación del uso combinado de anfotericina y voriconazol.[22,23]

Conclusiones

El caso clínico presentado fue un desafío por diversas razones, una de las principales fue que la paciente era inmunocompetente, dificultando la sospecha. En cuanto al tratamiento hay varios puntos a considerar, principalmente que el *Fusarium spp.* es de los hongos con mayor resistencia a los fármacos antimicóticos y las susceptibilidades a los mismos tienden a variar entre las diferentes especies. En esta paciente se detectó *Fusarium solani*, la cual tiende a ser más resistente a los agentes antifúngicos que el resto de las especies. El tratamiento que se estableció fue la combinación de anfotericina B liposomal asociada a voriconazol, siendo la terapia inicial recomendada por expertos, cuyo esquema se utiliza en infecciones diseminadas.

Existen pocos reportes de casos de fusariosis en SNC, por lo que no hay un tratamiento validado y se desconoce la concentración de los antifúngicos a nivel de SNC, así como el tiempo de tratamiento requerido para la erradicación del agente a este nivel o los estudios de control que nos corroboren la erradicación del agente.[24] Este es el primer reporte de un caso de meningitis por *Fusarium spp*. en una paciente inmunocompetente, este antecedente nos debe servir para una sospecha temprana en casos similares con el fin de mejorar el pronóstico.

Agradecimientos

A mis maestros de la maestría en ciencias de la salud del Instituto Politécnico Nacional, quienes me han llevado de la mano a comprender los pasos para la generación del conocimiento científico y la aplicación de los estudios en mi vida profesional diaria. Agradezco a la Dra. Marisela del Rocío González Martínez, quien amablemente nos ayudó a identificar el agente etiológico de esta paciente e igualmente al Dr. Roberto Arenas Guzmán, quien de igual manera nos apoyó con la confirmación en su laboratorio y la detección de la especie Fusarium solani. Ambos son personas que al igual que a un servidor han inspirado a muchos otros en el camino de la búsqueda de conocimiento científico y el servicio a nuestro prójimo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Van Diepeningen AD, Brankovics B, Iltes J, Van der Lee TA, Waalwijk C. Diagnosis of Fusarium infections: approaches to identification by the clinical mycology laboratory. Current Fungal Infection Reports. 2015;9:135-43.
2. Alavi-Darazam I, Sharifi G, Jamali E, Khodavaisy S, Javandoust Gharehbagh F, Hakamifard A. Meningoencephalitis caused by Fusarium proliferatum: an unusual case. Infection. 2022:1-5.
3. Garcia RR, Min Z, Narasimhan S, Bhanot N. Fusarium brain abscess: case report and literature review. Mycoses. 2015; 58(1):22-6.
4. Karthigeyan M, Singh K, Kaur H, Salunke P, Pandey J, Nallasamy K. Multiple Fusarium brain abscesses in a young child. Child›s Nervous System. 2022;38(5):1017-21.
5. Góralska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. Infection. 2018;46(4):443-59.
6. Batista BG, Antunes-de Chaves M, Reginatto P, Jaconi-Saraiva O, Meneghello-Fuentefria A. Human fusariosis: An emerging infection that is difficult to treat. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2020;53:e20200013.
7. Pemán J, Salavert M. Enfermedad fúngica invasora por Scedosporium, Fusarium y Mucor. Revista Iberoamericana de Micología. 2014;31(4):242-8.
8. Garnica M, Nucci M. Epidemiology of fusariosis. Current Fungal Infection Reports. 2013;7(4):301-5.
9. Nucci F, Nouer SA, Capone D, Anaissie E, Nucci M, editors. Fusariosis. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2015: Thieme Medical Publishers.
10. Mount HR, Boyle SD. Aseptic and bacterial meningitis: evaluation, treatment, and prevention. American Family Physician. 2017;96(5):314-22.
11. Fernández-López D. Meningitis/encefalitis por tuberculosis, perfil epidemiologico, comorbilidad y secuelas en pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana: Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Medicina; 2018.
12. Pormohammad A, Nasiri MJ, McHugh TD, Riahi SM, Bahr NC. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis. Journal of clinical microbiology. 2019;57(6):e01113-18.
13. Wu E-L, Al-Heeti O, Hoff BM, Williams JL, Krueger KM, Santoiemma PP, et al., editors. Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Treatment of Persistent Mycobacterium abscessus Central Nervous System Infection: A Case Report and Review of the Literature. Open forum infectious diseases; 2022: Oxford University Press.
14. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. Clinical Microbiology Reviews. 2010;23(4):858-83.
15. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. Journal of Fungi. 2017;3(4):57.
16. Smith RM, Schaefer MK, Kainer MA, Wise M, Finks J, Duwve J, et al. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections. New England Journal of Medicine. 2013;369(17):1598-609.
17. Fariñas MC, Fernández-Sampedro M, Armiñanzas C. Formas clínicas y tratamiento de las infecciones causadas por otros hongos filamentosos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2012;30(7):414-9.
18. Rodríguez-Grimaldo JE, M González G, M Montoya A. Fusarium: un fitopatógeno que amenaza la salud humana. Ciencia UANL. 2022;25(114).
19. Tupaki-Sreepurna A, Kindo AJ. Fusarium: The versatile pathogen. Indian Journal of Medical Microbiology. 2018;36(1):8-17.
20. Dignani M, Anaissie E. Human fusariosis. Clinical Microbiology and Infection. 2004;10:67-75.
21. Muhammed M, Carneiro H, Coleman J, Mylonakis E. The challenge of managing fusariosis. Virulence. 2011;2(2):91-6.
22. Duarte A, Panizo MM, Ferrara G, Lage L, Reviakina V, Dolande M. Susceptibilidad in vitro a cinco antifúngicos de aislamientos del Complejo Fusarium solani provenientes de úlceras corneales. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología. 2014;34(2):75-80.
23. Fortún J. Actualización del Tratamiento en Infecciones Fúngicas. PONENCIAS RESÚMENES DE.17.
24. McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Mold infections of the central nervous system. New England Journal of Medicine. 2014;371(2):150-60.

Ccmunicaciones breves
Vol. 61
Supl. 3

Curvas ROC: características generales y su uso en la práctica clínica

ROC curves: general characteristics and their usefulness in clinical practice

Ivonne Analí Roy-García[1,2a], Carlos Paredes-Manjarrez[3b], Jorge Moreno-Palacios[4c], Rodolfo Rivas-Ruiz[1d], Andrey Arturo Flores-Pulido[2,5e]

Resumen

El uso de pruebas diagnósticas para determinar la presencia o ausencia de una enfermedad es esencial en la práctica clínica. Los resultados de una prueba diagnóstica pueden corresponder a estimaciones numéricas que requieren parámetros cuantitativos de referencia para trasladarse a una interpretación dicotómica como normal o anormal y así, implementar acciones para la atención de una condición o una enfermedad. Por ejemplo, en el diagnóstico de anemia es necesario definir un punto de corte para la variable hemoglobina y crear dos categorías que distingan la presencia o no de anemia. El método utilizado para este proceso es la elaboración de curvas de rendimiento diagnóstico, mejor conocidas por sus siglas en inglés como ROC (*Receiver Operating Characteristic*). La curva ROC además es útil como marcador pronóstico, ya que permite definir el punto de corte de una variable cuantitativa que se asocia a mayor mortalidad o riesgo de complicaciones. Se han usado en distintos marcadores pronósticos en COVID-19, como el índice neutrófilos/linfocitos y dímero D, en los que se identificaron puntos de corte asociados a mortalidad y/o riesgo de ventilación mecánica.

La curva ROC se utiliza para evaluar el rendimiento diagnóstico de una prueba de forma aislada, pero también se puede usar para comparar el rendimiento de dos o más pruebas diagnósticas y definir aquella que es más precisa. En este artículo se describen los conceptos básicos para el uso e interpretación de la curva ROC, la interpretación de un área bajo la curva (ABC) y la comparación de dos o más pruebas diagnósticas.

Abstract

The use of diagnostic tests to determine the presence or absence of a disease is essential in clinical practice. The results of a diagnostic test may correspond to numerical estimates that require quantitative reference parameters to be transferred to a dichotomous interpretation as normal or abnormal and thus implement actions for the care of a condition or disease. For example, in the diagnosis of anemia it is necessary to define a cut-off point for the hemoglobin variable and create two categories that distinguish the presence or absence of anemia. The method used for this process is the preparation of diagnostic performance curves, better known by their acronym in English as ROC (Receiver Operating Characteristic). The ROC curve is also useful as a prognostic marker, since it allows defining the cut-off point of a quantitative variable that is associated with greater mortality or risk of complications. They have been used in different prognostic markers in COVID-19, such as the neutrophil/lymphocyte ratio and D-dimer, in which cut-off points associated with mortality and/or risk of mechanical ventilation were identified.

The ROC curve is used to evaluate the diagnostic performance of a test in isolation, but it can also be used to compare the performance of two or more diagnostic tests and define which one is more accurate. This article describes the basic concepts for the use and interpretation of the ROC curve, the interpretation of an area under the curve (AUC) and the comparison of two or more diagnostic tests.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Centro de Adiestramiento e Investigación Clínica. Ciudad de México, México
[2]Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Sección de Posgrado. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Departamento de Imagenología. Ciudad de México, México
[4]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Departamento de Urología. Ciudad de México, México
[5]Secretaría de Salud, Centro Regional de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Pediátricas. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México

ORCID: 0000-0002-1859-3866[a], 0000-0002-3319-7634[b], 0000-0001-9994-4922[c], 0000-0002-5967-7222[d], 0000-0002-3358-1054[e]

Palabras clave
Técnicas y Procedimientos Diagnósticos
Curva ROC
Área Bajo la Curva
Estadística

Keywords
Diagnostic Techniques and Procedures
ROC Curve
Area Under Curve
Statistics

Fecha de recibido: 13/01/2023

Fecha de aceptado: 15/02/2023

Comunicación con:
Rodolfo Rivas Ruiz
rivasrodolfo@gmail.com
55 5418 8712

Cómo citar este artículo: Roy-García IA, Paredes-Manjarrez C, Moreno-Palacios J *et al.* Curvas ROC: características generales y su uso en la práctica clínica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S497-502. doi: 10.5281/zenodo.8319791

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

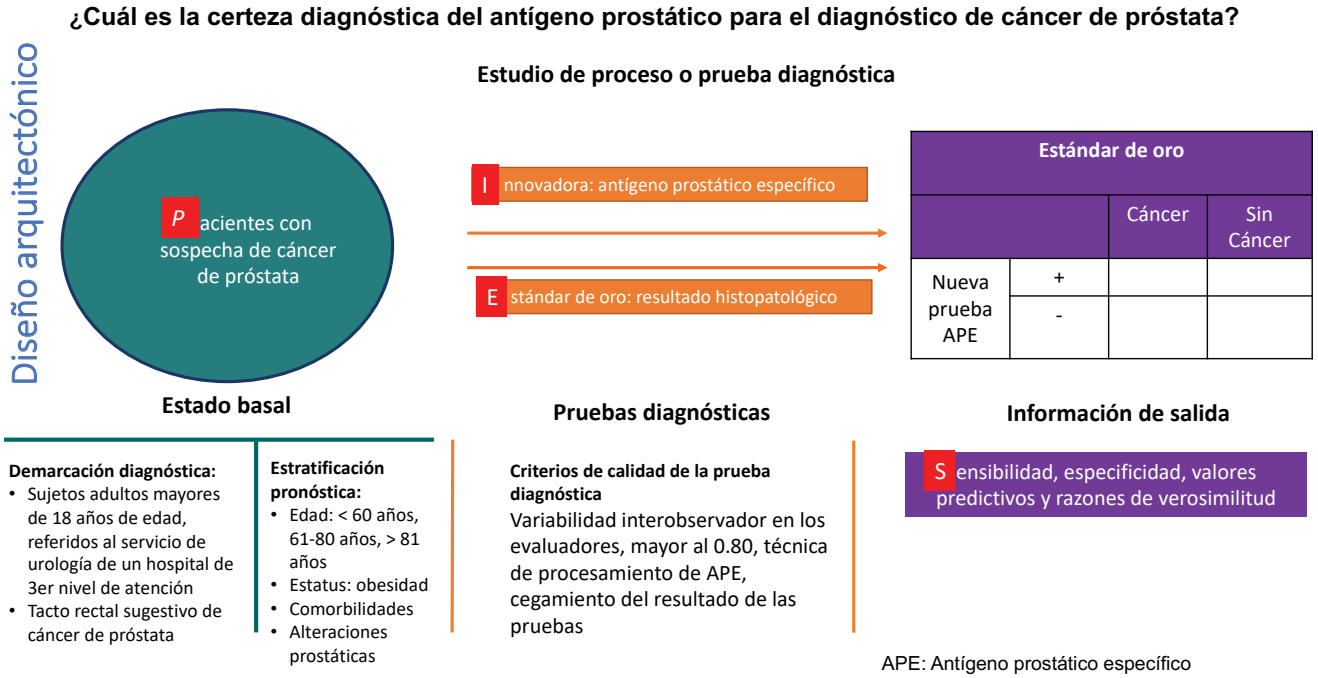
Los estudios diseñados para medir el desempeño o rendimiento de las pruebas diagnósticas son importantes para la atención del paciente y la optimización de los recursos durante la atención médica.[1] Las variables cuantitativas se consideran más precisas ya que proporcionan una mejor aproximación al objeto de estudio en comparación con las cualitativas, cuyas escalas son nominales u ordinales y a menudo se necesita convertir a las variables cuantitativas a una escala nominal dicotómica con fines de establecer un diagnóstico o un pronóstico.[2] Esto requiere establecer un punto de corte para definir la prueba positiva o negativa.[3] Una vez que se define este punto de corte es posible convertir la variable cuantitativa a dicotómica para poder calcular la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos.

La sensibilidad se refiere a la proporción de individuos enfermos que tienen el resultado de la prueba innovadora positiva; la especificidad considera la proporción de individuos no enfermos que tienen el resultado de la nueva prueba negativa, y el valor predictivo positivo representa la probabilidad que tiene un paciente con cierta prueba positiva (signo, síntoma, resultado de laboratorio, gabinete o algún índice) de cursar con una enfermedad determinada, el valor predictivo negativo representa la probabilidad que tiene un paciente con cierta prueba negativa de estar libre de la enfermedad. Por ejemplo, si queremos definir el mejor punto de corte de antígeno prostático específico (APE), que es indicativo de cáncer de próstata, se requiere hacer una curva ROC para definir el mejor punto a partir de la variable cuantitativa, la cual posteriormente se convertirá a una dicotómica, que se contrastará con el estándar de oro, que en este ejemplo corresponde al resultado histopatológico que definirá la presencia o no de cáncer.[4] En la figura 1 es posible observar el diseño de investigación de este estudio de prueba diagnóstica, cuyo acrónimo es PIES (Población, prueba Inovadora, prueba Estándar y, como información de salida, Sensibilidad).

Elección del punto de corte

Las curvas ROC son una herramienta útil para la evaluación del mejor desempeño de una prueba diagnóstica dentro de un rango de valores posibles de una variable predictora. El mejor punto de corte es aquel que garantiza la mejor área bajo la curva, que incluye la mejor sensibilidad o especificidad que garantiza el mejor desempeño de la prueba. En la práctica clínica no basta con pruebas altamente sensibles pero poco específicas, como funciona en las medidas de salud pública dirigidas a grandes grupos de individuos. En esta práctica *cara a cara*, se debe tomar en cuenta el desempeño global de la prueba, las implicaciones (acciones inmediatas) para el paciente y el costo de los resultados incorrectos frente a los beneficios de los resultados correctos.

Figura 1 Diseño arquitectónico de un estudio de proceso o prueba diagnóstica



APE: Antígeno prostático específico

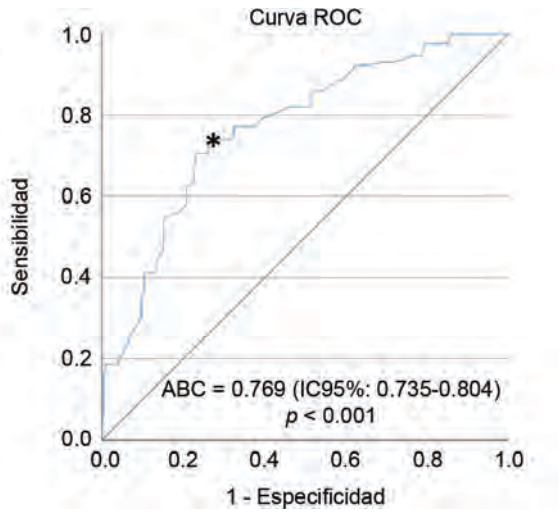
La curva ROC, además, es útil como marcador pronóstico, ya que permite definir el punto de corte de una variable cuantitativa que se asocia a mayor mortalidad o riesgo de complicaciones. A manera de ejemplo, podemos mencionar el uso de distintos marcadores pronósticos para COVID-19, como el índice neutrófilos/linfocitos, deshidrogenasa láctica y dímero D, en los que se identificaron puntos de corte asociados a una mayor mortalidad y riesgo de ventilación mecánica.[5,6]

Definida de manera simple, una curva ROC es un gráfico de la sensibilidad (en el eje de las Y) frente a 1 - Especificidad (falsos positivos) en el eje de las X, de una prueba de diagnóstica en escala cuantitativa.[7,8] La figura 2 resume la ecuación de la razón de verosimilitud positiva la cual es Sensibilidad/1 - Especificidad. Asimismo, nos permite obtener el valor el área bajo la curva (ABC), es decir, el desempeño global de la prueba en cada uno de sus valores.

Para ejemplificar este proceso consideramos un conjunto hipotético de 732 pacientes.

El cuadro I muestra la distribución de sensibilidad y falsos positivos (1 - Especificidad) para diferentes valores de antígeno prostático. En este cuadro se muestra el desempeño de cada valor de forma individual, a fin de que el investigador seleccione el más conveniente. Ejemplo, para un valor de APE de 3.4 ng/mL la sensibilidad es del 100%, pero al analizar el porcentaje de falsos positivos, este es del 100%, por lo que tendríamos que descartar ese valor como punto de corte por no tener capacidad de discernir entre los enfermos y sanos. Es decir, el desempeño es igual a tirar una moneda al aire.

Figura 2 Curva ROC para la variable de antígeno prostático



ABC: Área bajo la curva
Fuente: datos hipotéticos con fines didácticos

Al analizar un punto de corte de 9.1 encontramos una sensibilidad de 93.6%, pero la cantidad de falsos positivos aún es alta (73.9%). Al analizar un punto de corte de 20.7 encontramos una sensibilidad del 73.9% y un 26% de falsos positivos, por lo que en esta población que acude a un tercer nivel de atención, el punto de corte que muestra la mejor sensibilidad y la menor cantidad de falsos positivos es de 20.7.

Una vez que se establece el mejor punto de corte que ayuda a la discriminación del desenlace dicotómico, que corresponde al valor cuantitativo de la prueba que tiene mayor sensibilidad y menor cantidad de falsos positivos (1 - Especificidad) y es el punto que se sitúa más cerca del ángulo superior izquierdo de la curva, que en la figura 2 se encuentra señalado con un asterisco.[9,10] El mejor punto de corte también puede elegirse mediante el mayor valor del índice de Youden, que consiste en elegir aquel valor más alto, resultante de la resta: Sensibilidad – (1 – Especificidad).[11] Los valores de este índice van de +1 a -1. Siendo el +1 el valor ideal de este índice. Es decir, una prueba con 100% de sensibilidad y 0% de falsos positivos (o 100% de especificidad).

Una prueba similar al azar tendría un valor de 0, 0.5 (50%) de sensibilidad y 0.5 (50%) de falsos positivos. Una prueba con pésimo desempeño es aquella que tiene un índice de Youden negativo: 0% de Sensibilidad – 100% de falsos positivos = -1

Regresando a nuestro ejemplo, el mejor punto de corte con el índice de Youden más alto corresponde al valor de 20.7 para APE y a un índice de Youden de 0.479.

Cuadro I Rendimiento diagnóstico del antígeno prostático en diferentes puntos de corte

Antígeno prostático (ng/mL)	Sensibilidad	1 - Especificidad (falsos positivos)	Índice de Youden
3.4	1.000	1.000	0.000
5.1	1.000	0.972	0.028
6.7	1.000	0.917	0.083
7.4	1.000	0.889	0.111
8.2	0.946	0.788	0.158
9.1	0.936	0.739	0.197
10.1	0.923	0.651	0.272
12.8	0.860	0.543	0.317
14.3	0.819	0.487	0.332
19.8	0.739	0.293	0.446
20.7	0.739	0.260	0.479
22.0	0.706	0.233	0.470
24.2	0.676	0.226	0.450

*Fuente: datos hipotéticos con fines didácticos

Una vez que se tiene el punto de corte será necesario evaluar la capacidad diagnóstica para clasificar correctamente a los pacientes con una enfermedad, lo cual se denomina área bajo la curva (ABC).[11] El ABC es una forma efectiva de resumir la precisión diagnóstica general de la prueba. Toma valores de 0 a 1, donde un valor de 0 indica una prueba perfectamente inexacta y un valor de 1 refleja una prueba perfectamente precisa. En general, un ABC de 0.5 sugiere que no hay discriminación (es decir, la capacidad de diagnosticar pacientes con y sin la enfermedad o afección según la prueba es similar a la de un volado o a tomar la decisión con base al azar), mientras que de 0.7 a 0.8 se considera aceptable, de 0.8 a 0.9 se considera excelente y más de 0.9 es considerado como un desempeño sobresaliente de la prueba.[3]

Un valor de 0.5 para ABC indica que la curva ROC caerá en diagonal (es decir, una línea de 45 grados, llamado también *toin coss* o volado) y, por lo tanto, sugiere que la prueba de diagnóstico o pronóstico no tiene capacidad de discriminación (a lo cual se le considera como hipótesis nula). Se considera que las curvas ROC por encima de esta línea diagonal tienen una capacidad de discriminación razonable para diagnosticar pacientes con y sin la enfermedad/condición (hipótesis alterna).[12,13]

En la figura 3 es posible observar diferentes áreas bajo la curva del lado derecho, y del lado izquierdo se observa el impacto en la capacidad de la prueba para discriminar entre sanos y enfermos. La ABC de 0.50 no tiene la capacidad de discriminar correctamente entre sanos y enfermos, su rendimiento es igual que el azar.

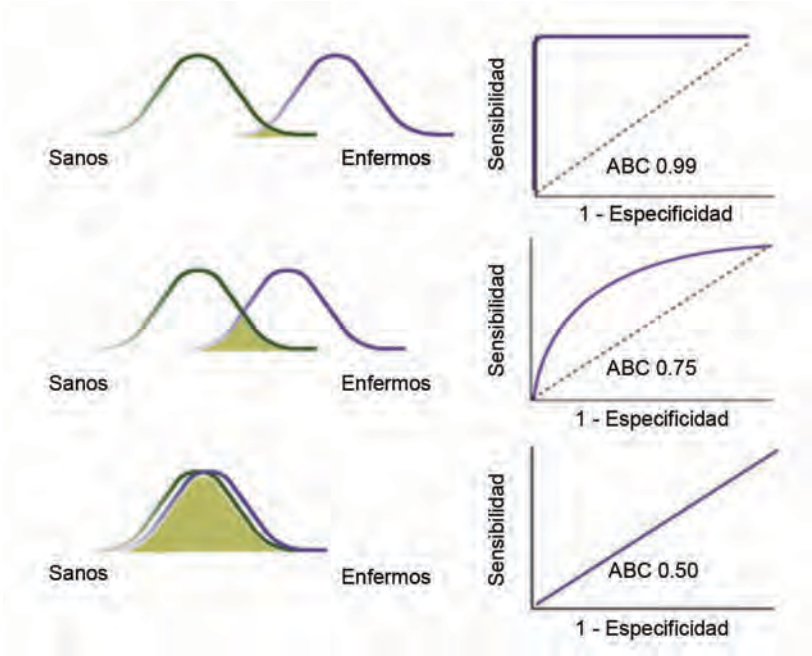
Por lo tanto, es natural hacer una prueba de hipótesis para evaluar si el ABC difiere significativamente de 0.5. Así, la hipótesis nula (H0) y alternativa (H1) se definen como H0: ABC = 0.5 frente a H1: ABC > 0.5. Al analizar el ABC es necesario tomar en cuenta los intervalos de confianza (un intervalo de confianza nos indica el verdadero valor que toma el parámetro en el universo), para considerar a una prueba diagnóstica como útil para discriminar la condición de interés se debe tener al intervalo de confianza por arriba de 0.5.[3]

El antígeno prostático muestra un área bajo la curva de 0.739, con un IC95% de 0.735-0.804, al no cruzar el IC95% inferior el 0.5 $p < 0.001$, consideramos que es una prueba que discrimina correctamente la presencia/ausencia de cáncer en el 76.9% de las veces.

Comparación de dos curvas ROC

Si quisiéramos comparar la certeza diagnóstica de dos pruebas para cáncer de próstata, el antígeno prostático frente al volumen prostático y la elastografía, requerimos evaluar el área bajo la curva de cada una de ellas y determinar si existen diferencias significativas en el rendimiento diagnóstico entre ellas.

Figura 3 Capacidad de discriminación de los sanos y enfermos en diferentes áreas bajo la curva (ABC)

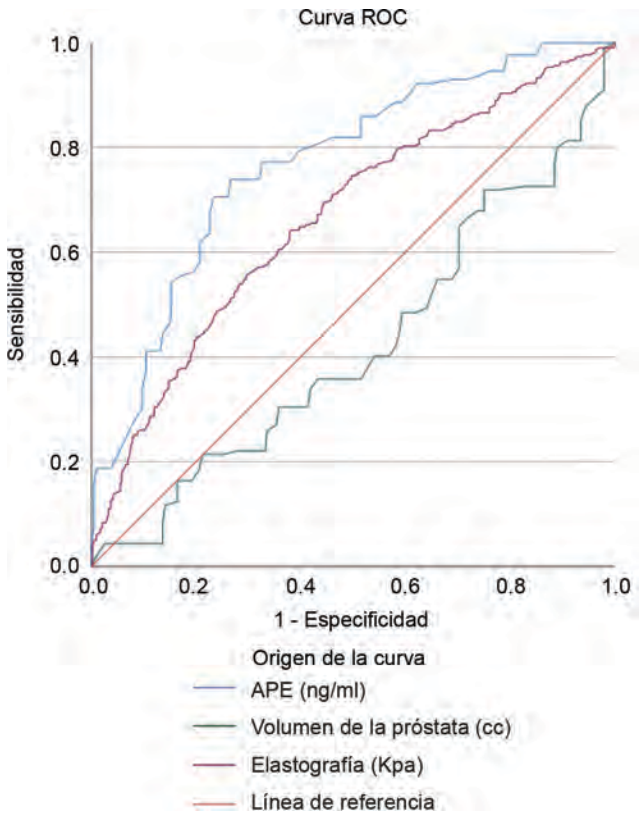


ABC: Área bajo la curva

Las curvas ROC también pueden ser útiles para comparar la capacidad diagnóstica de dos o más pruebas de detección o para evaluar la capacidad predictiva de dos o más marcadores para la misma enfermedad.[14,15,16] En general, la prueba con el ABC más alta puede considerarse mejor, como se muestra en la figura 4, en la cual se observa un mayor rendimiento para APE, pero no es suficiente, ya que resulta fundamental evaluar si existen diferencias significativas entre las pruebas diagnósticas, por lo que es necesario considerar que los intervalos de confianza entre las áreas bajo la curva entre las pruebas no se traslapen.

En el cuadro II es posible observar las ABC para cada una de las pruebas y sus IC95%. El volumen de la próstata medido en centímetros cúbicos no muestra utilidad para la clasificación de los pacientes con cáncer de próstata, ya que la media del ABC (0.421) se encuentra por debajo de la línea de referencia (0.5). Si bien los IC95% no atraviesan la línea diagonal 0.378-0.463, al estar tan cerca del valor de 0.5 estos valores no son estadísticamente significativos (p = 0.421).

Figura 4 Comparación de una curva ROC para tres pruebas diagnósticas



APE: Antígeno prostático específico
Fuente: datos hipotéticos con fines didácticos

El APE muestra mejor desempeño diagnóstico con una media de ABC de 0.769 que la elastografía con 0.666 y las diferencias entre los rendimientos son estadísticamente significativas, ya que el IC95% inferior para APE es de 0.735 y el superior para elastografía es de 0.706, es decir no se tocan los límites inferior y superior de los IC95%, por lo que consideramos que la prueba APE muestra una mayor ABC que elastografía y estas diferencias son estadísticamente significativas.

Si bien el principal interés de estos análisis es ayudar al clínico y al paciente en la toma de decisiones sobre qué prueba realizarse,[17,18] también son de utilidad para la implementación de programas médicos que busquen mejorar la calidad de la atención de nuestros pacientes.[19,20]

Conclusión

Las curvas ROC son una herramienta útil en la evaluación del desempeño de una prueba diagnóstica, permiten, de modo sencillo, establecer un punto de corte para una variable cuantitativa, donde se obtiene la mejor sensibilidad y especificidad, dependiendo del objetivo de la prueba; además, el área bajo la curva es una forma simple y gráfica de resumir la precisión diagnóstica general de la prueba. Mediante el uso de curvas ROC se puede realizar la comparación del rendimiento diagnóstico de dos o más pruebas, el cual se deberá definir considerando el área bajo la curva y los intervalos de confianza de cada una de las pruebas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Cuadro II Comparación del ABC para tres pruebas diagnósticas

Prueba diagnóstica	ABC	IC95%	*p*
APE (ng/ml)	0.769	0.735-0.804	< 0.001
Volumen de la próstata (cc)	0.421	0.378-0.463	0.421
Elastografía (Kpa)	0.666	0.626-0.706	0.020

APE: Antígeno prostático específico; ABC: Área bajo la curva; IC95%: Intervalo de confianza al 95%

Referencias

1. Talavera JO, Wacher-Rodarte NH, Rivas-Ruiz R. Clinical research II. Studying the process (the diagnosis test). Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(2):163-70.
2. Obuchowski NA. An ROC-type measure of diagnostic accuracy when the gold standard is continuous-scale. Stat Med. 2006;25(3):481-93. doi: 10.1002/sim.2228.
3. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. J Thorac Oncol. 2010;5(9):1315-6. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d.
4. Cui Y, Cao W, Li Q, Shen H, Liu C, Deng J, et al. Evaluation of prostate cancer antigen 3 for detecting prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016;10(6): 25776. doi: 10.1038/srep25776.
5. Bartziokas K, Kostikas K. Lactate dehydrogenase, COVID-19 and mortality. Med Clin (Barc). 2021;156(1):37.
6. Bennouar S, Bachir Cherif A, Kessira A, Hamel H, Boudahdir A, Bouamra A, Bennouar D, Abdi S. Usefulness of biological markers in the early prediction of corona virus disease-2019 severity. Scand J Clin Lab Invest. 2020;80(8):611-618. doi: 10.1080/00365513.2020.1821396.
7. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. Korean J Anesthesiol. 2022; 75(1):25-36. doi: 10.4097/kja.21209.
8. Yao J, Bai T, Yang B, Sun L. The diagnostic value of D-dimer in acute aortic dissection: a meta-analysis. J Cardiothorac Surg. 2021;16(1):343. doi: 10.1186/s13019-021-01726-1.
9. Wussler D, Kozhuharov N, Tavares-Oliveira M, Bossa A, Sabti Z, Nowak A, et al. Clinical Utility of Procalcitonin in the Diagnosis of Pneumonia. Clin Chem. 2019;65(12):1532-1542. doi: 10.1373/clinchem.2019.306787.
10. Ye S, Lim JY, Huang W. Statistical considerations for repeatability and reproducibility of quantitative imaging biomarkers. BJR Open. 2022;4(1):20210083. doi: 10.1259/bjro.20210083.
11. Martínez-Camblor P, Pardo-Fernández JC. The Youden Index in the Generalized Receiver Operating Characteristic Curve Context. Int J Biostat. 2019;15(1):/j/ijb.2019. doi: 10.1515/ijb-2018-0060.
12. Aguglia A, Natale A, Fusar-Poli L, Gnecco GB, Lechiara A, Marino M, et al. C-Reactive Protein as a Potential Peripheral Biomarker for High-Lethality Suicide Attempts. Life (Basel). 2022;12(10):1557. doi: 10.3390/life12101557.
13. Wu S, Du Z, Shen S, Zhang B, Yang H, Li X, et al. Identification and Validation of a Novel Clinical Signature to Predict the Prognosis in Confirmed Coronavirus Disease 2019 Patients. Clin Infect Dis. 2020;71(12):3154-3162. doi: 10.1093/cid/ciaa793.
14. Tristán-Martínez PD, Doubova SV, Sauceda-Valenzuela AL. Calidad de atención en pacientes con cáncer de próstata atendidos en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022; 60(3):275-282. PMID: 35759755.
15. Zhu X, Xue J, Liu Z, Dai W, Xu H, Zhou Q, et al. The Lactate/Albumin Ratio Predicts Mortality in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: An Observational Multicenter Study on the eICU Database. Int J Gen Med. 2021;14:10511-10525. doi: 10.2147/IJGM.S339767.
16. Yu W, Park E, Chang YC. Comparison of Paired ROC Curves through a Two-Stage Test. J Biopharm Stat. 2015;25(5):881-902. doi: 10.1080/10543406.2014.920874.
17. Song J, Li Z, Yao G, Wei S, Li L, Wu H. Framework for feature selection of predicting the diagnosis and prognosis of necrotizing enterocolitis. PLoS One. 2022;17(8):e0273383. doi: 10.1371/journal.pone.0273383.
18. Chen J, Mu F, Gao K, Yan C, Chen G, Guo C. Value of abdominal ultrasonography in predicting intestinal resection for premature infants with necrotizing enterocolitis. BMC Gastroenterol. 2022;22(1):524. doi: 10.1186/s12876-022-02607-0.
19. Liu Z, Li D, Liu X, Zhang B, Zang Y, Ma J, et al. Elevated Serum Procalcitonin to Predict Severity and Prognosis of Extensive Burns. J Invest Surg. 2022;35(7):1510-1518. doi: 10.1080/08941939.2022.2073489.
20. Stocker M, van Herk W, El Helou S, Dutta S, Schuerman FABA, van den Tooren-de Groot RK, et al. C-Reactive Protein, Procalcitonin, and White Blood Count to Rule Out Neonatal Early-onset Sepsis Within 36 Hours: A Secondary Analysis of the Neonatal Procalcitonin Intervention Study. Clin Infect Dis. 2021;73(2):e383-e390. doi: 10.1093/cid/ciaa876.

Artículos de opinión
Vol. 61
Supl. 3

Expresión numérica del curso clínico de la enfermedad. Manejo de datos

Numerical expression of the clinical course of the disease. Data management

Juan Osvaldo Talavera[1a], Ivonne Roy-García[2b], Sofía Teresa Díaz-Torres[1c], Lino Palacios-Cruz[3d], Alejandro Noguez-Ramos[1e], Marcela Pérez-Rodríguez[2f], Miguel Ángel Martínez[1g], Jessica E. Silva-Guzmán[1h], Rodolfo Rivas-Ruiz[2i]

Resumen

El manejo de datos *"tras bambalinas"* se refiere a los procesos de recopilación, limpieza, imputación y demarcación; los cuales, aun siendo indispensables, usualmente suelen ser descuidados, por lo que generan información errónea. Durante la recopilación son errores: omisión de covariables, desvío del objetivo, y calidad insuficiente. La omisión de covariables distorsiona el resultado atribuido a la maniobra principal. El desvío del objetivo primario es común cuando el desenlace es raro, tardado o subjetivo y promueve la sustitución por variables subrogadas no equivalentes. Además, la calidad insuficiente, sucede por instrumentos inadecuados, omisión del procedimiento de medición, o medición fuera de contexto -como atribución a destiempo o equivalente-. Por otro lado, la limpieza implica identificar valores erróneos, extremos y faltantes, que podrán ser o no imputados, dependiendo del porcentaje se imputará comúnmente por la medida de resumen. Nunca se imputan los valores de la maniobra ni del desenlace, ni se eliminan pacientes por falta de valores. Finalmente, la demarcación de cada variable busca un significado clínico en referencia al desenlace, para ello se sigue una secuencia jerárquica de criterios: 1) estudio clínico previo, 2) acuerdo de expertos, 3) juicio clínico del investigador/investigadores y 4) estadística. Actuar sin controles de calidad en el manejo de datos provoca frecuentemente mentiras involuntarias y confunde en lugar de esclarecer.

Abstract

Data management "*behind the scenes*" refers to collection, cleaning, imputation, and demarcation; and despite of being indispensable processes, they are usually neglected and thus, generate erroneous information. During the collection are errors: omission of covariates, deviation from the objective, and insufficient quality. The omission of covariates distorts the result attributed to the main manoeuvre. Deviation from the primary objective commonly occurs when the outcome is rare, delayed, or subjective and promotes substitution by non-equivalent surrogate variables. Moreover, insufficient quality occurs due to inadequate instruments, omission of the measurement procedure, or measurements out of context, such as attribution at the wrong time or equivalent.
Furthermore, cleaning implies identifying erroneous, extreme, and missing values, which may or may not be imputed, depending on the percentage. The values of the manoeuvre or the outcome are never imputed, nor are patients eliminated due to a lack of values. Finally, the demarcation of each variable seeks to give it a clinical meaning about the outcome, for which a hierarchical sequence of criteria is followed: 1) previous clinical study, 2) expert agreement, 3) clinical judgment of the investigator/investigators, and 4) statistics. Acting without quality controls in data management frequently causes involuntary lies and confuses instead of clarifying.

[1]Centro Médico ABC, Subdirección de Enseñanza e Investigación. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica. Ciudad de México, México
[3]Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente, Subdirección de Investigaciones Clínicas, Departamento de Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-2272-7369[a], 0000-0002-1859-3866[b], 0000-0003-2300-7662[c], 0000-0001-9533-2996[d], 0000-0002-4784-1793[e], 0000-0003-3417-3201[f], 0000-0001-6987-8354[g], 0000-0002-7814-6785[h], 0000-0002-5967-7222[i]

Palabras clave
Recolección de Datos
Manejo de Datos
Epidemiología Clínica
Estadística

Keywords
Data Collection
Data Management
Clinical Epidemiology
Statistics

Fecha de recibido: 13/01/2023

Fecha de aceptado: 15/02/2023

Comunicación con:
Juan Osvaldo Talavera
jotalaverap@abchospital.com

Cómo citar este artículo: Talavera JO, Roy-García I, Díaz-Torres ST et al. Expresión numérica del curso clínico de la enfermedad. Manejo de datos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S503-9. doi: 10.5281/zenodo.8319834

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Si la manifestación de la vida fuera toda en blanco o negro, con mencionarla se le estaría describiendo. Sin embargo, la realidad recorre un amplio rango por lo que requiere ser resumida. La historia natural y/o el curso clínico de la enfermedad no escapan a esta diversidad de expresión, por lo tanto, requieren de un resumen numérico que sitúe tanto a los factores de riesgo, como a las manifestaciones de la enfermedad y su desenlace -pronóstico- dentro de estos rangos.[1,2,3,4,5,6]

En esta serie de artículos relacionados con el resumen numérico, mostraremos la razón conceptual y la descripción operativa de la información -manejo de datos-, la manera de ejercer la expresión numérica -diseño del análisis de los datos y expresión tabular y gráfica-, pasando por las frecuencias mínimas de datos para garantizar una estimación correcta -tamaño de muestra-.[1,7,8,9,10,11,12]

I) Manejo de datos "*tras bambalinas*" -recopilación, limpieza, imputación y demarcación-

Este proceso, resulta oscuro y rara vez se describe de manera explícita en los artículos.

1. Recopilación

Durante la ***recopilación***, existe el riesgo de cometer una serie de errores, entre los más comunes encontramos: 1.1. La omisión de covariables, 1.2. El desvío del objetivo y 1.3. La calidad insuficiente.

1.1. La **omisión de covariables** que participan en el proceso de causalidad, independientes del efecto de la maniobra principal, es consecuencia de que se les suele atribuir baja relevancia o, incluso, por ignorancia de estas. Esta omisión provoca una distorsión del resultado atribuido a la maniobra principal. Por ejemplo, el beneficio de un tratamiento antineoplásico probado en una población bien nutrida es diferente a lo que ocurre cuando se aplica en pacientes desnutridos, ya que en estos, incluso, puede ser deletéreo por toxicidad.[13,14] Es así como los pacientes ideales del estudio no son los *reales*, en quienes debemos considerar una serie de covariables antes de poder asumir el beneficio observado. Otra manera en la que se presenta esta distorsión es atribuir el efecto de una maniobra a todos los participantes del estudio, cuando, en realidad, el impacto observado es el promedio obtenido en la población estudiada y para las características predominantes, no para las subrepresentadas. Lo cual significa que hay sujetos que, incluso, se beneficiarían más que el promedio y otros que, además de no beneficiarse, podrían sufrir un efecto deletéreo, dependiendo de las covariables que presenten.

Para evitar la omisión de variables durante la conformación del proyecto de investigación hay que realizar una búsqueda estructurada[15] que identifique los componentes dentro del modelo arquitectónico que participan en el fenómeno de causalidad. Posteriormente, el investigador debe dejar en claro el manejo que realiza con las covariables, ya sea a través una selección muy restrictiva, estratificación y/o ajuste en el análisis.[16]

1.2. El **desvío del objetivo primario** es algo común cuando el desenlace resulta poco frecuente, requiere mucho tiempo de seguimiento o se considera subjetivo -por ausencia de un sistema métrico para registrarse-. La consecuencia es la sustitución del objetivo primario por una variable subrogada, pero esto no significa que dicha variable sea equivalente. Por ejemplo, en el caso del paciente diabético durante el estudio de daño a órgano blanco -micro y macrovascular-, dado que se requiere de seguimientos prolongados, se utilizó como subrogado el control glucémico, no obstante, se ha demostrado que el descontrol glucémico no es equivalente a daño a órgano blanco, el descontrol glucémico tiene un número necesario a dañar (NND) de 200-250 sujetos, por lo que resulta un mal subrogado.[17] Sin embargo, cuando la glucosa ha sido utilizada como subrogado de las manifestaciones agudas debidas al descontrol metabólico del paciente diabético, como es la triada característica de polifagia, polidipsia y poliuria, resulta sumamente eficiente.[18,19]

La recomendación es mantener el desenlace de interés y buscar estrategias que permitan ajustar o completar el tamaño de muestra,[20,21,22] reconocer grupos de riesgo que requieran menor tiempo de seguimiento y/o menor tamaño de muestra[23] y objetivar la variable cuando se considera subjetiva,[24] a través de la descripción meticulosa –ejemplo: semiología del síntoma o signo-, y/o la agregación de datos asociados. Por ejemplo, en el caso de la cefalea, describir la localización, extensión, duración, cambios y/o agregar síntomas acompañantes como nauseas, vómito, palpitaciones, etc.[24]

1.3. La **calidad insuficiente** puede ocurrir por *instrumentos inadecuados,* por *falta u omisión del procedimiento de medición*, y por *medición fuera de contexto*. Los dos primeros son muy evidentes,[25,26] pero la medición fuera de contexto suele pasar desapercibida y darse de diferentes maneras: *atribución a destiempo*, que consiste en atribuir una característica a un tiempo diferente al que se midió, -por ejemplo, cuando el resultado de algún estudio realizado el lunes se atribuye a la condición de ingreso del paciente cuando este ocurrió el viernes-; *atribución equivalente*, considerar una condición actual similar entre dos o más pacientes como

equivalente, sin considerar el tiempo de exposición -por ejemplo, dos pacientes con la misma obesidad, donde uno está en esa condición hace un par de años y el otro desde hace un par de décadas-.[27,28]

La estrategia para contar con información de calidad suficiente es la descripción conceptual y operativa de las variables de estudio, en estas se describe el porqué, el cómo y cuándo de cada medición.[29,30]

2. Limpieza de la base de datos

Una vez que los valores correspondientes a cada una de las variables se encuentran en el formato de reporte de casos y/o en la base de datos se contrastan con su referente, con el propósito de identificar valores extremos factibles pero poco probables y valores faltantes. Estos valores se revisan contra el documento fuente para garantizar que son reales y no un error de transcripción o captura. Cuando los valores extremos son reales hay que considerar la deformación que provocan a la medida de resumen y/o de dispersión de la variable a la que corresponden, razón por la que habrá que considerar alguna estrategia para su uso, como eliminar aquellos valores cuantitativos que se encuentran fuera de 3 desviaciones estándar, mismos que posteriormente podrán ser imputados con las reglas correspondientes, o transformar la variable a ordinal o dicotómica con lo que al integrarse a su categoría correspondiente dejaría de ser un valor extremo.[31]

3. Imputación

Manejo de valores faltantes. Inicialmente, hay que identificar los valores (datos) faltantes por variable. Y si bien no existe una regla precisa de hasta qué porcentaje de valores faltantes se les debe atribuir un valor estimado, en general se hace cuando los datos faltantes de una variable no rebasan el 10%; cuando los valores faltantes superan el 20% no se imputan, y cuando se encuentran en algún punto entre > 10 y 20% la decisión será de acuerdo con la experiencia de los investigadores o por lo referido en la literatura para esa variable.[32,33] *Nunca se sustituirán aquellos valores faltantes perteneciente al desenlace, ni los de la maniobra principal*.

3.1. Si consideramos la ***imputación*** (atribución) de un valor estimado, cuando los valores faltantes en una variable son menores o iguales al 10%, la manera más común de hacerlo es por la medida de resumen de dicha variable calculada con los valores registrados, así será con la media cuando se trate de una variable cuantitativa con distribución normal, la *mediana* en caso de una variable cuantitativa sin distribución normal o de una variable ordinal y la *moda* para una variable dicotómica. Existen otras maneras de obtener el valor estimado, como la predictiva, donde la variable con datos faltantes se trata de explicar a partir de otras variables relacionadas por medio de un modelo de regresión (nunca incluir como variables predictoras la maniobra principal, ni al desenlace). Sin embargo, en estos casos hay que prever algunos problemas posteriores, como colinealidad entre la variable explicada y dichas variables.[34,35,36]

3.2. Cuando se decide la ***no imputación*** de los valores faltantes se crea para dicha variable una categoría de *valor faltante* (en inglés, *missing data*); una variable inicialmente cuantitativa se transforma en ordinal o dicotómica, a la variable ordinal o dicotómica se le añade una categoría correspondiente a valor faltante o *missing data*. La razón de crear una categoría de valor faltante o *missing data* es para que los pacientes que presenten esta categoría en dichas variables no sean excluidos del análisis multivariado -3 o más variables-. Si en 2 variables, faltan 5 valores en pacientes diferentes, en el análisis bivariado faltarán esos 5 pacientes, pero provocará que en el multivariado falten 10. Si esto ocurriese en 3 variables en el bivariado continuarían faltando solo 5 en cada variable, pero en el multivariado 15 y así sucesivamente. La inclusión de una categoría de *missing data* permite evaluar el efecto de la variable en el análisis multivariado sin excluir pacientes, ponderando dichos valores faltantes, de esta forma se mantendrá el tamaño total de la población.[37]

3.3. **Cuando el valor faltante está en la maniobra o en el desenlace este no se imputa**. Para el caso de la maniobra se genera la categoría de valor faltante o *missing data*, mientras que para el desenlace el valor se deja vacío y durante la descripción del curso clínico se hará con la totalidad de la información existente hasta su última medición.

Por ejemplo, si en un estudio solo se hubiesen perdido los pacientes al momento del desenlace, al realizar el análisis se puede mostrar la comparación de las condiciones basales con la maniobra en la totalidad de la población (lo cual habitualmente aparece en el primer cuadro de los artículos), se puede mostrar la calidad de la maniobra principal y su relación con las maniobras periféricas (habitualmente se muestra en el cuadro II de los artículos). Sin embargo, al mostrar la relación de la maniobra principal, condiciones basales y maniobras periféricas contra el desenlace solo se incluirán los pacientes en quienes se tiene dicha medición (habitualmente se muestra en un un artículo en los cuadros III y IV).

Para el caso de los eventos adversos se muestran los resultados con el total de la población.

3.4. Un error común causado por la falta de valores, sobre todo de la maniobra o el desenlace, es **dejar fuera del estudio a pacientes**, provocando un desvío en el espectro de la enfermedad, ya que estos pacientes pudieron haber cursado con alguna característica particular que impidió que se midieran dichos valores.[1,12,38,39,40] Incluirlos, referir la situación y reportar el tipo de acciones que se realizaron con la información faltante es lo que resulta pertinente, y le ofrece al lector una idea de la probable influencia de dichos datos faltantes sobre los resultados.

3.5. Una situación diferente es la **exclusión del paciente a consecuencia del diseño del estudio**. Recordemos que en los estudios de estudios de casos y controles, y en la encuesta transversal, la pesquisa se realiza sin relación al ensamble de la población, sino más bien con relación al desenlace. En consecuencia, los participantes son los supervivientes de una o múltiples cohortes preexistentes, razón por la cual estos diseños siempre se acompañan del sesgo de transferencia, con la consecuente sobreestimación de la buena evolución del paciente.[41] De igual manera, este fenómeno se observa en los estudios que recientemente se han popularizado como "*Estudios de la Vida Real*", que son estudios que evalúan el efecto al manejo con diferentes maniobras, entre ellas las farmacológicas, donde solo continúan con dichas maniobras quienes han tenido una respuesta aceptable y quienes no han presentado grandes efectos adversos.

4. Demarcación

El último apartado del manejo de datos "*tras bambalinas*" se refiere a los puntos de demarcación de los valores al interior de cada variable. Las variables que serán extraídas del interrogatorio, de la exploración, los datos de laboratorio o gabinete, o del expediente clínico, son aquellas que permiten contar la historia o el curso clínico de la enfermedad en relación con el desenlace primario de interés. La demarcación de cada valor, al interior de cada variable, sigue la lógica de contar con un significado en referencia a dicho desenlace y, consecuentemente, redunda en utilidad clínica. Para ello, es pertinente considerar una secuencia jerárquica de criterios de referencia en base a: 1) estudio clínico previo, 2) acuerdo de expertos, 3) juicio clínico del investigador (o grupo de investigadores) y 4) estadística.

4.1. El uso de **puntos de corte descritos en estudios clínicos previos** que hayan demostrado utilidad resulta el criterio ideal. Incluso, cuando se plantean nuevos puntos de corte es indispensable inicialmente mostrar reproducibilidad de los resultados en relación con los puntos de corte de estudios previos. Si no existen puntos de corte previos en la misma condición basal (enfermedad, estadio, etc.) y desenlace de interés (supervivencia, curación, etc.), se pueden explorar los puntos de corte de condiciones basales similares con el mismo desenlace o de distinto desenlace en la misma condición basal, y en el peor de los casos de condiciones basales o desenlaces similares.[42,43]

4.2. Cuando no existe una referencia clínica previa como resultado de investigación se pueden utilizar los **puntos de corte referidos por un *grupo de expertos***, como son los consensos de especialistas sobre el tema de interés.[44,45]

4.3. El **clínico o grupo de clínicos** que ha generado la hipótesis, además de contar con experiencia sobre el tema, debieron revisar de manera exhaustiva durante la construcción de la justificación la existencia de respuesta, o de posibles respuestas a la hipótesis, y haber previsto los puntos de corte clínicamente relevantes.[46]

4.4. Cuando no es posible ninguna de las estrategias previas se puede recurrir a la **estadística para definir los puntos de corte**. Dos modalidades comunes son: 1) utilizar **percentiles** en los que se garantiza distribución homogénea del número de sujetos en cada apartado (ejemplo, quintiles que divide a la totalidad de sujetos en 5 partes iguales: 150 sujetos / 5 grupos = 30 sujetos en cada grupo, del quintil 1 donde están los 30 sujetos con los menores valores de la variable, …. quintil 5, donde están los 30 sujetos con los mayores valores de la variable),[47,48] o 2) utilizar puntos de demarcación de la variable, que pueden ser o no equidistantes: los equidistantes garantizan la misma repartición de valores entre una categoría y otra (ejemplo, 5 puntos de demarcación para una variable con valores de 1 a 15, primer punto de demarcación es con los valores de 1-3, …. quinto punto de demarcación es con valores de 13-15,), mientras que los no equidistantes podrán seguir cualquier distribución de valores. En ambos casos puede ser que en algunas de las categorías se acumulen más sujetos que en otras, e incluso puede haber categorías sin sujetos.[49,50]

Consideraciones finales

Emplear de forma adecuada los datos permite describir con mayor precisión la historia natural y el curso clínico de la enfermedad. La industria farmacéutica tiene gran cuidado sobre el manejo de los datos, pues el conocimiento que tiene sobre el tema, y la alta inversión económica que se realiza para el monitoreo de estos, garantiza la calidad de información de sus estudios. Lamentablemente, en la mayoría de las instituciones de salud no existen controles

de calidad para el proceso de manejo de datos, por lo que resulta difícil garantizar la veracidad de los resultados. No es necesario actuar de mala fe por parte de los generadores de resultados, basta con actuar sin controles de calidad para mentir involuntariamente y confundir, en lugar de aclarar. Por lo tanto, se exhorta a establecer al interior de nuestras instituciones de salud controles de calidad en el manejo de la información.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Cuadro I Manejo de datos

Recopilación	Omisión de covariables	Omitir variables que participan en el proceso de causalidad puede distorsionar el resultado
	Desvío del objetivo	Cuando el desenlace resulta poco frecuente, requiere mucho tiempo de seguimiento o se considera subjetivo se suele sustituir el objetivo primario por una variable subrogada, pero esto no significa que dicha variable sea equivalente. Cuando eso sucede, se deben interpretar con cautela los resultados
	Calidad insuficiente	Puede ocurrir por instrumentos inadecuados, por falta u omisión del procedimiento de medición, y por medición fuera de contexto, atribución a destiempo o equivalente
Limpieza de base de datos	Revisar valores extremos en documento fuente y verificar datos faltantes Si son reales, aquellos que se encuentran fuera de 3 desviaciones estándar considerar eliminar el dato	
Imputación (atribución de un valor estimado) cuando: Datos faltantes • ≤ 10%: Imputar • > 10-20%: Considerar imputar • > 20%: No imputar Nunca imputar datos de maniobra principal o desenlace	Imputar con media	Variable cuantitativa de distribución normal
	Imputar con mediana	Variable cuantitativa sin distribución normal o variable ordinal
	Imputar con moda	Variable dicotómica
	Se crea una categoría de "Valor faltante o *missing data*"	No se imputa el dato, solo se crea una categoría más, para ponderar su efecto y no excluir pacientes en el análisis multivariado
Demarcación de los datos dentro de cada variable	Es pertinente considerar una secuencia jerárquica de criterios de referencia en base a: 1) estudio clínico previo, 2) acuerdo de expertos, 3) juicio clínico del investigador (o grupo de investigadores) y 4) estadística El uso de puntos de corte descritos en estudios clínicos previos que hayan demostrado utilidad resulta el criterio ideal. De no existir, se pueden utilizar los puntos de corte referidos por un grupo de expertos o por el grupo de clínicos que realizan la investigación. Cuando no es posible ninguna de las estrategias previas se puede recurrir a la estadística para definir los puntos de corte (percentiles o puntos de demarcación de la variable)	

Referencias

1. Talavera JO, Roy-García IA, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Rivas-Ruíz R. De vuelta a la clínica. Métodos II. Arquitectura de la investigación clínica. Interacción sujeto, maniobras y enfermedad a través del tiempo. Gac Med Mex. 2020;156(5):438-446. doi:10.24875/GMM.20000159
2. Talavera J. Juicio Clínico: el método científico aplicado a la clínica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019;57(5):267-268.
3. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. Am J Public Health. 2005;95(SUPPL. 1):S144-S150.
4. Evans AS, Henle W, Huebner R, Johnson R, Lilienfeld A. Causation and Disease: The Henle-Koch Postulates Revisited. Yale J Biol Med. 1976;49:175-195.
5. Yekushalmu J, Palmer CE. On the methodology of investigations of etiologic factors un chronic diseases. Journal of Chronic Disease. Published online 1959:27-40.
6. Elster J. Ulises y Las Sirenas. 1st ed. Fondo de Cultura Económica. México; 1979.
7. Bradford-Hill A. The Environment and Disease: Association or Causation? Proc R Soc Med. Published online. 1965:295-300.
8. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern Epidemiology. 3rd ed. (Seigafuse S, Bierig L, eds.). Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
9. Spinoza B. Ethics Proved in Geometrical Order. 1st ed. (Kisner MJ, ed.). Cambdridge University Press; 2018.

10. Feinstein AR. Clinical biostatistics XLVII. Scientific standards vs. statistical associations and biologic logic in the analysis of causation. Clin Pharmacol Ther. 1979;25(4):481-492. doi:10.1002/cpt1979254481
11. Feinstein AR. Statistical reductionism and clinicians' delinquencies in humanistic research. Clin Pharmacol Ther. 1999; 60(3):211-217.
12. Talavera JO, Wacher-Rodarte NH, Rivas-Ruiz R. Investigación clínica III. Estudios de Causalidad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(3):289-294.
13. López-Facundo N, Talavera JO, Tejocote-Romero I. Mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo; factores asociados con el pronóstico. Gaceta Médica de Oncología. 2008;7(3):93-101.
14. López-Facundo NA, Tejocote-Romero I, Rodríguez-Castillejos C, Jaimes-García Y. Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica del estado de México. Gaceta Mexicana de Oncologia. 2015;14(5):242-249. doi: 10.1016/j.gamo.2015.11.004
15. Rivas-Ruiz R, Talavera JO. Investigación clínica VII. Búsqueda sistemática: cómo localizar artículos para resolver una pregunta clínica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2012;50(1): 53-58.
16. Horwitz R, Singer BH, Makuch RW, Viscoli CM. Can Treatment That Is Helpful on Average Be Harmful to Some Patients? A Study of thk Conflicting information Needs of Clinical Inquiry and Drug Regulation. J Clin Epidemiol. 1996;49 (4):395-400.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). The Lancet. 352AD;352:855-865.
18. Donner T, Muñoz M. Update on Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metabol. 2012;97(5):1405-1413.
19. Delahanty LM, Nathan DM. Research Navigating the Course of Clinical Practice in Diabetes. J Am Diet Assoc. 2004;104 (12):1846-1853. doi: 10.1016/j.jada.2004.09.028
20. Guyatt G, Sackett D, Taylor W, Chong J, Roberts R, Pugsley S. Determining optimal therapy- Randomized Trials in individual patients. New England Journal of Medicine. 1986;314 (14):889-892.
21. Guyatt GH, Keller JL, Jaeschke R, Rosenbloom D, Adachi JD, Newhouse MT. The n-of-1 Randomized Controlled Trial: Clinical Usefulness. Our Three-Year Experience. Ann Intern Med. 1990;112:293-299.
22. Levin WC, Fink DJ, Porter FS, Hall TC, Loeb V. Cooperative Clinical Investigation. A Modality of Medical Science. JAMA. 1974;227(11):1295-1296.
23. Feinstein AR. Clinical biostatistics XLVIII. Efficacy of different research structures in preventing bias in the analysis of causation. Clin Pharmacol Ther. 1979;26(1):129-141. doi: 10.1002/cpt1979261129
24. Feinstein AR. Clinical biostatistics XLI. Hard science, soft data, and the challenges of choosing clinical variables in research. Clin Pharmacol Ther. 1977;22(4):485-498. doi: 10.1002/cpt1977224485
25. Streiner DL, Norman GR. "Precision" and "accuracy": Two terms that are neither. J Clin Epidemiol. 2006;59:327-330. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.09.005
26 Feinstein AR. Clinimetrics. 1st ed. Yale University Press; 1987.
27. Lawlor DA, Hart CL, Hole DJ, Smith GD. Reverse Causality and Confounding and the Associations of Overweight and Obesity with Mortality. Obesity. 2006;14(12):2294-2304.
28. Banack HR, Bea JW, Kaufman JS, et al. The effects of reverse causality and selective attrition on the relationship between Body Mass Index and mortality in postmenopausal women. Am J Epidemiol. 2019;188(10):1838-1848. doi: 10.1093/aje/kwz160
29. Vasudeva D, Asi R. An examination of the role of conceptualization and operationalization in empirical social research. ZENITH International Journal of Multidisciplinary Research. 2013;3:108-114.
30. Feinstein AR. Clinical biostatistics. XLV. The purposes and functions of criteria. Clin Pharmacol Ther. 1978;24(4):479-492. doi: 10.1002/cpt1978244479
31. Dixon WJ. Analysis of Extreme Values. The Annals of Mathematical Statistics. 1950;21(4):488-506.
32. Portney LG. Foundations of Clinical Research: Aplications to Evidence-Based Medicine. 4th ed. F.A. Davis; 2020.
33. Streiner DL. Statistics Commentary Series: Commentary # 10 - Dealing with Drop-Outs. J Clin Psychopharmacol. 2015;35 (5):496-498. doi: 10.1097/JCP.0000000000000299
34. Little RJA, Rubin DB. Statistical Analysis with Missing Data. 3rd ed. Wiley; 2020.
35. Nguyen CD, Carlin JB, Lee KJ. Practical strategies for handling breakdown of multiple imputation procedures. Emerg Themes Epidemiol. 2021;18(5). doi: 10.1186/s12982-021-00095-3
36. Padgett CR, Skilbeck CE, Summers MJ. Missing data: The importance and impact of missing data from clinical research. Brain Impairment. 2014;15(1):1-9. doi: 10.1017/BrImp.2014.2
37. Steele AJ, Denaxas SC, Shah AD, Hemingway H, Luscombe NM. Machine learning models in electronic health records can outperform conventional survival models for predicting patient mortality in coronary artery disease. PLoS One. 2018; 13(8). doi: 10.1371/journal.pone.0202344
38. Feinstein AR. Clinical biostatistics III. The architecture of clinical research. Clin Pharmacol Ther. 1970;11(3):432-441. doi: 10.1002/cpt1970113432
39. Feinstein AR. Clinical biostatistics IV. The architecture of clinical research (continued). Clin Pharmacol Ther. 1970;11(4):595-610. doi: 10.1002/cpt1970114595
40. Feinstein AR. Clinical biostatistics V. The architecture of clinical research (concluded). Clin Pharmacol Ther. 1970;11(5):755-771. doi: 10.1002/cpt1970115755
41. Talavera JO, Roy-García I, Palacios-Cruz L, Rivas-Ruiz R, Hoyo I, Pérez-Rodríguez M. De vuelta a la clínica. Métodos I. Diseños de investigación. Mayor calidad de información, mayor certeza a la respuesta. Gac Med Mex. 2019;155(4):399-405. doi: 10.24875/GMM.19005226
42. Belk RA, Pilling M, Rogers KD, Lovell K, Young A. The theoretical and practical determination of clinical cut-offs for the British Sign Language versions of PHQ-9 and GAD-7. BMC Psychiatry. 2016;16(372):1-12. doi: 10.1186/s12888-016-1078-0
43. He L, Khanal P, Morse CI, Williams A, Thomis M. Differentially methylated gene patterns between age-matched sarcopenic and non-sarcopenic women. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019;10(6):1295-1306. doi: 10.1002/jcsm.12478
44. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48:333-339. doi: 10.1002/uog.15884
45. Tinazzi M, Geroin C, Bhidayasiri R, et al. Task Force Consensus on Nosology and Cut-Off Values for Axial Postural Abnormalities in Parkinsonism. Mov Disord Clin Pract. 2022; 9(5):594-603. doi: 10.1002/mdc3.13460

46. Duckett Jones T. The Diagnosis of Reumatic Fever. JAMA. 1944;126(8):481-484.
47. Xu H, Simonet F, Luo ZC. Optimal birth weight percentile cut-offs in defining small- or large-for-gestational-age. Acta Paediatr. 2010;99(4):550-555. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01674.x
48. Brown JD, Alipour-Haris G, Pahor M, Manini TM. Association between a Deficit Accumulation Frailty Index and Mobility Outcomes in Older Adults: Secondary Analysis of the Lifestyle Interventions and Independence for Elders (LIFE) Study. J Clin Med. 2020;9(11):1-13. doi: 10.3390/jcm9113757
49. González R, Hidalgo G, Salazar J, Preciado M. Instrumento Para Medir La Calidad de Vida En El Trabajo CVT-GOHISALO. Manual Para Su Aplicación e Interpretación. 1st ed. Editorial de la Luna; 2010.
50. Gholami T, Pahlavian AH, Akbarzadeh M, Motamedzade M, Moghaddam RH. The role of burnout syndrome as a mediator for the effect of psychosocial risk factors on the intensity of musculoskeletal disorders: a structural equation modeling approach. International Journal of Occupational Safety and Ergonomics. 2016;22(2):283-290. doi: 10.1080/10803548.2016.1147876

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Seguridad y Solidaridad Social

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación e Investigación en Salud
Coordinación de Investigación en Salud